



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2009

**SÉRGIO MIGUEL
FERNANDES DOS
SANTOS**

**MODELAÇÃO MOLECULAR DE ASSOCIAÇÕES
ENTRE ANIÕES E RECEPTORES SINTÉTICOS**



**SÉRGIO MIGUEL
FERNANDES DOS
SANTOS**

**MODELAÇÃO MOLECULAR DE ASSOCIAÇÕES
ENTRE ANIÕES E RECEPTORES SINTÉTICOS**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Vítor Manuel Sousa Félix, Professor Associado com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Apoio financeiro da FCT e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

À minha esposa

o júri

presidente

Prof. Doutor Casimiro Adrião Pio
professor catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria José Diogo da Silva Calhorda
professora catedrática da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Prof. Doutor Fernando Manuel Sebastião Silva Fernandes
professor catedrático da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Prof. Doutor José Joaquim Cristino Teixeira Dias
professor catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Vítor Manuel Sousa Félix
professor associado com agregação da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Cláudio Manuel Soares
professor associado do Instituto de Tecnologia Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa

agradecimentos

Agradeço ao meu orientador e aos meus colegas de laboratório, em especial à Doutora Sílvia Carvalho pela sua amizade.

Dirijo um agradecimento particular ao Professor Paul D. Beer, da University of Oxford, UK, pela colaboração mantida ao longo do doutoramento.

Os meus agradecimentos vão também para a Mariana Sardo, pelo apoio nas questões mais fundamentalistas envolvendo este documento.

Agradeço o apoio financeiro da FCT sob a forma da bolsa de doutoramento SFRH/BD/29596/2006.

Por fim, agradeço profundamente à minha esposa pelo apoio sincero e solidário, mesmo nos momentos mais desencorajadores, e que ajudou a levar a bom porto esta tese.

palavras-chave

Mecânica e dinâmica molecular, integração termodinâmica, energia livre de Gibbs de associação, MM-PBSA, REMD, SMD, química supramolecular, (pseudo)rotaxanos, catenanos, receptores heteroditópicos, aniões, pares iônicos.

resumo

A aplicação de simulações de mecânica e dinâmica molecular ao estudo de sistemas supramoleculares tem adquirido, ao longo dos últimos anos, enorme relevância. A sua utilização não só tem levado a uma melhor compreensão dos mecanismos de formação desses mesmos sistemas, como também tem fornecido um meio para o desenvolvimento de novas arquitecturas supramoleculares. Nesta tese são descritos os trabalhos de mecânica e dinâmica molecular desenvolvidos no âmbito do estudo de associações supramoleculares entre aniões e receptores sintéticos do tipo [2]catenano, [2]rotaxano e pseudorotaxano. São ainda estudados complexos supramoleculares envolvendo receptores heteroditópicos do tipo calix[4]diquinona e pares iônicos formados por aniões halogeneto e catiões alcalinos e amónio.

Os estudos aqui apresentados assentam essencialmente em duas vertentes: no estudo das propriedades dinâmicas em solução dos vários complexos supramoleculares considerados e no cálculo das energias livres de Gibbs de associação relativas dos vários iões aos receptores sintéticos. As metodologias utilizadas passaram por dinâmica molecular convencional e REMD (*Replica Exchange Molecular Dynamics*), para o estudo das propriedades em solução, e por cálculos de integração termodinâmica e MM-PBSA (*Molecular Mechanics – Poisson Boltzmann Surface Area*), para a computação das energias livres de associação relativas. Os resultados obtidos, além de terem permitido uma visão mais detalhada dos mecanismos envolvidos no reconhecimento e associação dos vários receptores aos aniões e pares iônicos abordados, encontram-se, globalmente, de acordo com os análogos determinados experimentalmente, validando assim as metodologias empregadas.

Em jeito de conclusão, investigou-se ainda a capacidade de um dos receptores heteroditópicos estudados para assistir favoravelmente na migração do par iónico KCl através da interface água-clorofórmio. Para tal, foram utilizadas simulações SMD (*Steered Molecular Dynamics*) para a computação do perfil de energia livre de Gibbs associada à migração do par iónico através da interface.

keywords

Molecular mechanics, molecular dynamics, thermodynamic integration, Gibbs free energy of association, MM-PBSA, REMD, SMD, supramolecular chemistry, (pseudo)rotaxanes, catenanes, heteroditopic receptors, anions, ion-pairs.

abstract

The use of molecular mechanics and molecular dynamics simulations in the study of supramolecular systems has gained enormous relevance in the recent years. Its use not only has led to a better understanding of the formation mechanisms of those systems, as has supplied a mean to the development of new supramolecular architectures. In this thesis are reported the molecular mechanics and molecular dynamics studies undertaken in the course of the investigations related with the supramolecular associations between several anions and synthetic receptors such as [2]catenanes, [2]rotaxanes and pseudorotaxanes. In addition, supramolecular complexes involving heteroditopic receptors, derived from calix[4]diquinone moieties, and ion-pairs formed by halide anions and ammonium and alkali cations are also studied.

The studies hereby reported are essentially based on two approaches: on the study of the dynamical properties of the considered supramolecular complexes in solution and on the computation of the Gibbs relative association free energies of the several ions to the synthetic receptors. The methodologies employed encompass conventional molecular dynamics and REMD (*Replica Exchange Molecular Dynamics*) simulations, for the study of solution properties, and thermodynamic integration and MM-PBSA (*Molecular Mechanics – Poisson Boltzmann Surface Area*) calculations, for the computation of the relative association free energies. The obtained results, apart from allowing for an insightful understanding of the mechanisms involved in the recognition and association processes of the receptors to the anions and ion-pairs under study, are found, globally, to be in close agreement with experimentally determined counterparts, thus validating the employed methodologies.

Finally, the capability of one of the studied heteroditopic receptors to favourably assist the migration of the KCl ion-pair through a water-chloroform interface was also evaluated. For that purpose, SMD (*Steered Molecular Dynamics*) simulations were employed for the computation of the Gibbs free energy profile associated with the migration of the ion-pair through the interface.

Publicações

Do trabalho apresentado nesta tese resultaram as seguintes publicações:

- ❖ Buqing Huang, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Paul D. Beer, Sulfate anion-templated assembly of a [2]catenane, *Chemical Communications* **2008**, 4610-4612.
- ❖ Ka-Yuen Ng, Vítor Félix, Sérgio M. Santos, Nicholas H. Rees, Paul D. Beer, Anion induced and inhibited circumrotation of a [2]catenane, *Chemical Communications* **2008**, 1281-1283.
- ❖ Michal J. Chmielewski, Liyun Zhao, Asha Brown, David Curiel, Mark R. Sambrook, Amber L. Thompson, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Jason J. Davis, Paul D. Beer, Sulfate anion templation of a neutral pseudorotaxane assembly using a indolocarbazole threading component, *Chemical Communications* **2008**, 3154-3156.
- ❖ Asha Brown, Kathleen M. Mullen, Jay Ryu, Michal J. Chmielewski, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Amber L. Thompson, John E. Warren, Sofia I. Pascu, Paul D. Beer, Interlocked host anion recognition by a indolocarbazole-containing [2]rotaxane, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131 (13), 4937-4952.
- ❖ Michael D. Lankshear, Ian M. Dudley, Kar-Man Chan, Andrew R. Cowley, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Paul D. Beer, Cooperative AND Ion-Pair Recognition by Heteroditopic Calix[4]diquinone, *Chemistry - a European Journal* **2008**, 14, 2248-2263.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE ACRÓNIMOS	xiii

1. INTRODUÇÃO: MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR E CÁLCULOS

DE ENERGIA LIVRE EM SISTEMAS SUPRAMOLECULARES	1
1.1. MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	5
1.1.1. <i>Mecânica Molecular</i>	5
1.1.2. <i>Dinâmica Molecular</i>	9
1.1.3. <i>Potencial electrostático – O cálculo das cargas</i>	11
1.2. ENERGIA LIVRE	12
1.2.1. <i>Energia livre e Mecânica Estatística</i>	13
1.2.2. <i>Integração Termodinâmica e Energia Livre</i>	14
1.2.3. <i>Integração Termodinâmica e Entropia</i>	16
1.3. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	18
1.3.1. <i>Associações Receptor-Substrato</i>	20
1.4. RECEPTORES SINTÉTICOS	26
1.4.1. <i>Associações entre receptores e aniões</i>	26
1.4.2. <i>Estruturas topologicamente conectadas</i>	27
1.4.2.1. Rotaxanos	28

1.4.2.2. Catenanos	29
1.4.3. <i>Associações entre receptores e pares iónicos</i>	30
1.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
1.6. REFERÊNCIAS	34
 2. [2]CATENANOS, E SEUS PRECURSORES, NO RECONHECIMENTO DE ANIÕES CLORETO, ACETATO E DIHIDROGENOFOSFATO	 37
2.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	41
2.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	44
2.2.1. <i>Parametrização</i>	44
2.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	45
2.2.3. <i>Análise conformacional</i>	47
2.2.3.1. Precursor 1^+	47
2.2.3.2. [2]Catenanos 7^{2+} e 8^{2+}	49
2.2.4. <i>Simulações em solução</i>	51
2.3. CONCLUSÃO	56
2.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	58
2.4.1. <i>Potencial electrostático (Figuras II-4 e II-5)</i>	59
2.5. REFERÊNCIAS	60
 3. MONTAGEM DE UM [2]CATENANO DERIVADO DE BIS-PIRIDINA NICOTINAMIDA PELO ANIÃO SULFATO	 63
3.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	67
3.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	69
3.2.1. <i>Parametrização</i>	69
3.2.2. <i>Análise conformacional</i>	69
3.2.3. <i>Dinâmica molecular em solução</i>	71
3.2.4. <i>Integração termodinâmica</i>	75
3.3. CONCLUSÃO	77
3.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	79
3.4.1. <i>Integração termodinâmica</i>	80
3.5. REFERÊNCIAS	82

4. CIRCUM-ROTAÇÃO DE UM [2]CATENANO INDUZIDA E INIBIDA POR ANIÕES	85
4.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	89
4.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	90
4.2.1. <i>Parametrização</i>	90
4.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	91
4.2.3. <i>Análise conformacional</i>	92
4.2.4. <i>Simulações em solução</i>	94
4.3. REMD – ‘REPLICA EXCHANGE MOLECULAR DYNAMICS’	98
4.3.1. <i>REMD – A metodologia</i>	99
4.3.2. <i>REMD – A aplicação</i>	101
4.4. CONCLUSÃO	106
4.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	108
4.5.1. <i>Potencial electrostático (Figura IV-3)</i>	109
4.5.2. <i>REMD</i>	109
4.6. REFERÊNCIAS	111
5. MODELAÇÃO DE PSEUDOROTAXANO ELECTRICAMENTE NEUTRO MONTADO PELO ANIÃO SULFATO	115
5.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	119
5.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	120
5.2.1. <i>Parametrização</i>	120
5.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	121
5.2.3. <i>Análise conformacional</i>	123
5.2.4. <i>Simulações em solução</i>	124
5.3. ANÁLISE ENERGÉTICA	128
5.3.1. <i>A metodologia MM-PBSA</i>	128
5.3.1.1. <i>Aplicação da metodologia</i>	129
5.4. CONCLUSÃO	132
5.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	133
5.5.1. <i>Potencial electrostático (Figuras V-3 a V-6)</i>	134
5.6. REFERÊNCIAS	136

6. RECONHECIMENTO DE ANIÕES POR UM [2]ROTAXANO FORMADO POR UM INDOLOCARBAZOL	139
6.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	143
6.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	144
6.2.1. <i>Parametrização</i>	144
6.2.2. <i>Análise conformacional</i>	145
6.2.3. <i>Dinâmica molecular em solução</i>	146
6.2.4. <i>Integração termodinâmica</i>	149
6.3. CONCLUSÃO	152
6.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	153
6.4.1. <i>Integração termodinâmica</i>	154
6.5. REFERÊNCIAS	156
7. RECONHECIMENTO DE PARES IÓNICOS POR RECEPTORES HETERODITÓPICOS DO TIPO CALIX[4]DIQUINONA	159
7.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	163
7.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	165
7.2.1. <i>Parametrização</i>	165
7.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	165
7.2.3. <i>Análise conformacional</i>	166
7.2.4. <i>Dinâmica Molecular em Solução</i>	170
7.3. INTEGRAÇÃO TERMODINÂMICA	174
7.4. CONCLUSÃO	179
7.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	180
7.5.1. <i>Potencial electrostático (Figura VII-2)</i>	181
7.5.2. <i>Integração Termodinâmica</i>	182
7.6. TABELAS AUXILIARES	185
7.7. REFERÊNCIAS	187

8. MIGRAÇÃO ASSISTIDA, POR UM RECEPTOR HETERODITÓPICO	
DERIVADO DE CALIX[4]DIQUINONA, DE KCl ATRAVÉS DE UMA INTERFACE ÁGUA–CLOROFÓRMIO	191
8.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	195
8.2. SMD – ‘ <i>STEERED MOLECULAR DYNAMICS</i> ’	196
8.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	198
8.3.1. <i>Preparação dos sistemas</i>	198
8.3.2. <i>Simulações cv-SMD</i>	199
8.4. RESULTADOS	200
8.4.1. <i>Análise conformacional</i>	200
8.4.2. <i>Simulações em solução</i>	201
8.4.2.1. 1 (KCl) em clorofórmio	201
8.4.2.2. 1 (KCl) em água	203
8.4.3. <i>Simulações cv-SMD</i>	205
8.4.3.1. PMF de KCl livre	206
8.4.3.2. Análise estrutural de KCl livre	207
8.4.3.3. PMF de 1 (KCl)	207
8.4.3.4. Análise estrutural de 1 (KCl)	208
8.5. CONCLUSÃO	209
8.6. REFERÊNCIAS	210
9. CONCLUSÃO	213
CONSIDERAÇÕES FINAIS	215

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

FIGURA I-1. Parâmetros convencionalmente usados na definição de um funcional de potencial ...	6
FIGURA I-2. Potencial de <i>Lennard-Jones</i> (V_{LJ}) entre dois átomos iguais.	8
FIGURA I-3. Cargas atômicas parciais, em unidades atômicas, do etanol calculadas de acordo ...	11
FIGURA I-4. Ciclo termodinâmico usado no cálculo de $\Delta G_{\text{associação}}$ entre o receptor R e ...	15
FIGURA I-5. Ciclo termodinâmico usado no cálculo de $\Delta G_{\text{solvatação}}$ de X num solvente genérico...	15
FIGURA I-6. Ciclo termodinâmico usado no cálculo de $\Delta \Delta G_{\text{associação}}^{Q,L}$ entre o receptor R ...	16
FIGURA I-7. Formação de sistemas supramoleculares por: (a) complexação receptor-substrato ...	19
FIGURA I-8. Complementaridade entre: (a) tamanho e forma do sítio de ligação e o substrato e ...	21
FIGURA I-9. Cooperação entre locais de ligação (pequenas esferas azuis): a soma das ...	21
FIGURA I-10. Pré-organização do sítio de ligação do receptor ao substrato: a associação ...	23
FIGURA I-11. Esquemas exemplificativos de um (a) [2]-rotaxano, (b) um [3]-rotaxano e ...	28
FIGURA I-12. Esquemas de (a) 2-crossing-[2]-catenano, (b) 2-crossing-[3]-catenano ...	30
FIGURA I-13. Reconhecimento simultâneo de aniões e catiões (esferas azul e verde) por ...	31

CAPÍTULO 2

FIGURA II-1. Estrutura dos precursores 1^+ ($n = 1$) e 2^+ ($n = 2$), evidenciando-se ...	41
FIGURA II-2. Estrutura do complexo 2:1 obtido por adição 1:1 de $1^+(\text{Cl}^-)$ a $1^+(\text{PF}_6^-)$...	42
FIGURA II-3. Estrutura dos [2]catenanos $7^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$, em cima, e $8^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$, em baixo.	42
FIGURA II-4. Potencial electrostático ao longo da superfície molecular (em unidades de $k_B T/e$) ...	46
FIGURA II-5. Representação do potencial electrostático ao longo da superfície molecular ...	46
FIGURA II-6. Representação gráfica das co-conformações de menor energia obtidas para ...	47
FIGURA II-7. Co-conformações de menor energia obtidas para a associação do anião acetato ...	48

FIGURA II-8. Co-conformações de menor energia obtidas para a associação do anião ...	48
FIGURA II-9. Co-conformações de menor energia dos complexos $\mathbf{8}^{2+}(\text{X})$, com $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{H}_2\text{PO}_4^-$...	50
FIGURA II-10. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) referentes às distâncias $\text{N}-\text{H}\cdots\text{X}$...	53
FIGURA II-11. Caixas de bigodes para as distribuições do número de moléculas de metanol ...	54

CAPÍTULO 3

FIGURA III-1. Estruturas do precursor 6^+ , em cima, do complexo formado entre ...	67
FIGURA III-2. Co-conformações de menor energia dos complexos (a) $\mathbf{1}^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, (b) $\mathbf{1}^{2+}(\text{Oac}^-)$...	70
FIGURA III-3. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) associadas às distâncias $\text{N}-\text{H}\cdots\text{X}$...	72
FIGURA III-4. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) relativas ao número total ...	73
FIGURA III-5. Mutação do anião sulfato em cloreto em duas etapas: transforma�o das cargas ...	76

CAPÍTULO 4

FIGURA IV-1. Estruturas dos [2]catenanos (a) $\mathbf{1}^+$ e (b) $\mathbf{1}$. A conversão $\mathbf{1}^+ \rightarrow \mathbf{1}$ e $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{1}^+$...	89
FIGURA IV-2. Estrutura do complexo supramolecular $\mathbf{1}(\text{Cl}^-)$.	90
FIGURA IV-3. Representa�o do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) do macrociclo ...	91
FIGURA IV-4. Co-conform�es de menor energia encontradas para os complexos...	93
FIGURA IV-5. Densidades de probabilidade associadas às distâncias, medidas no catenano $\mathbf{1}^+$...	95
FIGURA IV-6. Densidades de probabilidade associadas às distâncias, medidas no catenano ...	96
FIGURA IV-7. Superfícies de isoprobabilidade ($p = 0.999$) correspondentes às posi�es ...	97
FIGURA IV-8. Obten�o da co-conforma�o $\mathbf{1}_{nc}$ a partir da desprotona�o, em meio básico ...	98
FIGURA IV-9. Evolu�o da taxa de aceita�o de permuta das 16 réplicas ao longo ...	101
FIGURA IV-10. Valores próprios normalizados ($\sum v_i = 1$) associados a cada componente.	103
FIGURA IV-11. Representa�es porco-espinho de pc_1 , pc_2 e pc_3 ...	103
FIGURA IV-12. Gráficos de contornos (com preenchimento) dos histogramas dos pesos...	104
FIGURA IV-13. Estrutura representativa da co-conforma�o de transi�o $\mathbf{1}_{nc} \rightarrow \mathbf{1}_c$ obtida ...	105

CAPÍTULO 5

FIGURA V-1. Estruturas dos componentes envolvidos na forma�o do catenano ...	119
FIGURA V-2. Complexo $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$.	120
FIGURA V-3. Representa�o do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) do ...	121
FIGURA V-4. Representa�o do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) ...	122
FIGURA V-5. Isosuperfícies de potencial electrostático $+1$ (vermelho) e -1 $k_B T/e$ (azul) ...	122

FIGURA V-6. Potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) resultante da inserção ...	122
FIGURA V-7. (a) Vista de frente e lateral da co-conformação de menor energia ...	123
FIGURA V-8. Co-conformações de menor energia obtidas para o complexo $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$...	124
FIGURA V-9. Superfícies de isoprobabilidade correspondentes às posições ocupadas ...	125
FIGURA V-10. Desvio quadrado médio (RMS) da co-conformação entrelaçada (pseudorotaxano) ...	126
FIGURA V-11. Superfícies de isoprobabilidade correspondentes às posições ocupadas, em ...	127
FIGURA V-12. Evolução da energia de mecânica molecular (U_{MM} , cima) e de solvatação ...	130

CAPÍTULO 6

FIGURA VI-1. Estrutura do [2]rotaxano $\mathbf{15}$ (cima) e a formação do complexo $\mathbf{15}(\text{X}^-)$ (baixo).	143
FIGURA VI-2. Vista de topo (cima) e lateral (baixo) da co-conformação de menor energia ...	145
FIGURA VI-3. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) relativas às distâncias ...	147
FIGURA VI-4. Vista de frente e de topo dos complexos $\mathbf{15}(\text{NO}_3^-)$ e $\mathbf{15}(\text{Cl}^-)$ em solução ...	148

CAPÍTULO 7

FIGURA VII-1. Estruturas dos receptores $\mathbf{1}$ ($n = 1$), $\mathbf{3}$ ($n = 2$) e $\mathbf{5}$ ($n = 3$).	163
FIGURA VII-2. Vista frontal e lateral (esquerda e direita, respectivamente) do potencial ...	165
FIGURA VII-3. Estruturas de menor energia de $\mathbf{1}$...	167
FIGURA VII-4. Estrutura de raio-X de cristal único do complexo $\mathbf{1}(\text{NH}_4\text{Cl})$...	168
FIGURA VII-5. Conformações de menor energia do complexo $\mathbf{1}(\text{KCl})$...	168
FIGURA VII-6. Conformações de menor energia do complexo $\mathbf{1}(\text{NH}_4\text{Cl})$...	169
FIGURA VII-7. Conformações de menor energia dos complexos $\mathbf{3}(\text{KBr})$ e $\mathbf{5}(\text{KBr})$...	169
FIGURA VII-8. Gráficos das várias distâncias médias consideradas (ver texto), em Å, ...	172
FIGURA VII-9. Gráficos dos números de coordenação médios do catião nos complexos $\mathbf{1}(\text{MX})$...	174
FIGURA VII-10. Constantes de associação ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) do par iónico NX aos receptores ...	176
FIGURA VII-11. Constantes de associação ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) do par iónico MX aos receptores $\mathbf{1}$, $\mathbf{3}$ e ...	177

CAPÍTULO 8

FIGURA VIII-1. Estrutura do receptor $\mathbf{1}$.	196
FIGURA VIII-2. Esquematização do sistema bifásico de solvente, evidenciando-se ...	199
FIGURA VIII-3. Conformação de menor energia do complexo $\mathbf{1}(\text{KCl})$ seleccionada para ...	201
FIGURA VIII-4. Instantâneo, em $t = 0$ ns, do sistema bifásico mostrando o complexo $\mathbf{1}(\text{KCl})$ no ...	202
FIGURA VIII-5. Dissociação de KCl e consequente libertação do anião para água ...	202
FIGURA VIII-6. Instantâneo do sistema bifásico após 10 ns de dinâmica molecular ...	203

FIGURA VIII-7. Instantâneo, em $t = 0$ ns, do sistema bifásico com 1 (KCl) partindo do ...	204
FIGURA VIII-8. Instantâneo do sistema bifásico após 10 ns de dinâmica molecular ...	205
FIGURA VIII-9. Perfil da energia livre (PMF), em kcal mol^{-1} , associada à migração assistida ...	206

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela I-1. Energias associadas às diversas interações supramoleculares.	23
Tabela I-2. Ligações de hidrogénio e suas características mais comuns.	24

CAPÍTULO 2

Tabela II-1. Constantes de associação (K_{assoc}) do precursor 1^+ e dos catenanos 7^{2+} e 8^{2+} ...	43
Tabela II-2. Raios atômicos usados no cálculo do potencial electrostático.	59

CAPÍTULO 3

Tabela III-1. Constantes de associação (K_{assoc}) entre o [2]catenano 1^{2+} e os aniões sulfato ...	68
Tabela III-2. Energia livre de associação do anião cloreto ao catenano 1^{2+} , relativamente ao ...	76
Tabela III-3. Cargas atômicas parciais do anião SO_4^{2-} obtidas a partir do mapa de ...	77

CAPÍTULO 4

Tabela IV-1. Temperaturas usadas na metodologia REMD.	101
Tabela IV-2. Contribuições energéticas médias, em kcal mol^{-1} , para a energia final ...	105
Tabela IV-3. Raios atômicos usados no cálculo do potencial electrostático.	109

CAPÍTULO 5

Tabela V-1. Contribuições energéticas médias para $G_{nonpseudo}$ e G_{pseudo} de natureza ...	131
Tabela V-2. Contribuições energéticas médias para $G_{nonpseudo}$ e G_{pseudo} , em kcal mol ⁻¹ .	131
Tabela V-3. Raios atômicos usados no módulo MM-PBSA.	134

CAPÍTULO 6

Tabela VI-1. Constantes de associação 1:1 do [2]rotaxano 15 aos aniões indicados.	144
Tabela VI-2. Energias livres de associação relativas dos aniões cloreto, brometo e ...	150
Tabela VI-3. Energias livres de solvatação absolutas e relativas, em kcal mol ⁻¹ , dos aniões ...	151

CAPÍTULO 7

Tabela VII-1. Constantes de associação determinadas experimentalmente ...	164
Tabela VII-2. Raios atômicos usados no cálculo do potencial electrostático.	182
Tabela VII-3. Abcissas e respectivos pesos usados na integração por quadratura de <i>Gauss</i> .	184
Tabela VII-4. Energias livres relativas de solvatação ($\Delta G_{solvatação}$), interacção ($\Delta G_{interacção}$) e ...	185
Tabela VII-5. Energias livres relativas de solvatação ($\Delta G_{solvatação}$), interacção ($\Delta G_{interacção}$) e ...	186

LISTA DE ACRÓNIMOS

AMBER	<i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
cv-SMD	<i>constant velocity Steered Molecular Dynamics</i>
$d_{X-H\cdots Y}$	distância entre H e Y
ESP	<i>ElectroStatic Potential</i>
f.d.p	função densidade de probabilidade
GAFF	<i>General Amber Force Field</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
K_{assoc}	constante de associação
MM-PBSA	<i>Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area</i>
NpT	Partículas, pressão e Temperatura constantes
NVT	Partículas, Volume e Temperatura constantes
PMF	<i>Potential of Mean Force</i>
REMD	<i>Replica Exchange Molecular Dynamics</i>
RESP	<i>Restrained ElectroStatic Potential</i>
SMD	<i>Steered Molecular Dynamics</i>
V_{dw}	<i>van der Waals</i>

1 Capítulo

*INTRODUÇÃO: MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR E CÁLCULOS DE
ENERGIA LIVRE EM SISTEMAS SUPRAMOLECULARES*

CONTEÚDO

1.1. MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	5
<i>1.1.1. Mecânica Molecular</i>	5
<i>1.1.2. Dinâmica Molecular</i>	9
<i>1.1.3. Potencial electrostático – O cálculo das cargas</i>	11
1.2. ENERGIA LIVRE	12
<i>1.2.1. Energia livre e Mecânica Estatística</i>	13
<i>1.2.2. Integração Termodinâmica e Energia Livre</i>	14
<i>1.2.3. Integração Termodinâmica e Entropia</i>	16
1.3. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	18
<i>1.3.1. Associações Receptor-Subtrato</i>	20
1.4. RECEPTORES SINTÉTICOS	26
<i>1.4.1. Associações entre receptores e aniões</i>	26
<i>1.4.2. Estruturas topologicamente conectadas</i>	27
1.4.2.1. Rotaxanos	28
1.4.2.2. Catenanos	29
<i>1.4.3. Associações entre receptores e pares iónicos</i>	30
1.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
1.6. REFERÊNCIAS	34

Resumo

A aplicação de métodos de mecânica e dinâmica molecular ao estudo de associações supramoleculares tem servido, ao longo das últimas décadas, como ferramenta adjuvante à compreensão dos fenómenos envolvidos nessas mesmas associações. A sua aplicação tem assumido, sobretudo nos últimos anos, um papel cada vez mais marcante como ferramenta de previsão de propriedades que vão desde energias livres de associação, constantes de acidez, a comportamentos dinâmicos em solução. Levantam-se, assim, duas questões fundamentais: *i)* o que são métodos de mecânica/dinâmica molecular e *ii)* o que são estruturas e associações supramoleculares. São estas mesmas questões que este capítulo introdutório procurará responder, de forma clara e concisa, fornecendo, desta forma, as bases necessárias para a compreensão dos capítulos seguintes.

1.1 Mecânica e Dinâmica Molecular

A mecânica e dinâmica molecular consistem num conjunto de modelos matemáticos, regidos pela mecânica de Newton, aplicados ao estudo de sistemas moleculares em que as partículas fundamentais são os átomos. No entanto, e ao contrário do que acontece com a mecânica quântica, os electrões não são tratados explicitamente, condensando-se os átomos nos seus núcleos. Em mecânica e dinâmica molecular, o cálculo da energia potencial V de um sistema é efectuado através de um funcional de potencial, dependente das coordenadas atómicas \mathbf{x} , que ignora o movimento dos electrões e transfere os seus efeitos para o núcleo, que desta forma representa todo o átomo. A forma explícita desse funcional dá pelo nome de *Campo de Forças* sendo, frequentemente, diferente consoante o programa de simulação utilizado. Assim, o estudo de V como função apenas das coordenadas estáticas \mathbf{x} , i.e. $V(\mathbf{x})$, constitui a mecânica molecular, sendo a dinâmica molecular o estudo de V como função das coordenadas \mathbf{x} que variam no tempo de acordo com as leis de Newton, ou seja $V[\mathbf{x}(t)]$. Neste contexto, a dinâmica molecular constitui uma extensão da mecânica molecular, na qual é introduzida a variável tempo^[1].

1.1.1 Mecânica Molecular

A expansão em série de Taylor da energia potencial V em torno do valor de equilíbrio ξ_{eq} de uma coordenada de ordem arbitrária ξ leva a^[2]

$$V(\xi) = V(\xi_{eq}) + \left. \frac{dV}{d\xi} \right|_{\xi=\xi_{eq}} (\xi - \xi_{eq}) + \frac{1}{2!} \left. \frac{d^2V}{d\xi^2} \right|_{\xi=\xi_{eq}} (\xi - \xi_{eq})^2 + \frac{1}{3!} \left. \frac{d^3V}{d\xi^3} \right|_{\xi=\xi_{eq}} (\xi - \xi_{eq})^3 + \dots \quad (1.1).$$

Nestas condições, os dois primeiros termos da expansão são nulos pois i) $V(\xi_{eq})$ pode ser arbitrariamente tomado como zero e ii) a primeira derivada de V em $\xi = \xi_{eq}$ é nula. Retendo apenas o primeiro termo não nulo da expansão, tem-se que a energia potencial em torno de ξ_{eq} é dada por um potencial harmónico semelhante ao dado pela lei de *Hooke* para uma mola, de acordo com

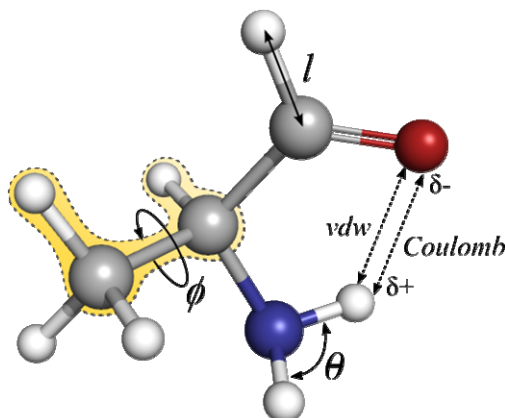


Figura I-1. Parâmetros convencionalmente usados na definição de um funcional de potencial (campo de forças).

$$V(\xi) = \frac{1}{2} \frac{d^2 V}{d\xi^2} \bigg|_{\xi=\xi_{eq}} (\xi - \xi_{eq})^2 \quad (1.2).$$

Note-se que não foi feita qualquer referência à natureza de ξ . Nos funcionais de potencial convencionais, como os derivados do campo de forças *parm94*^[3], implementados nas diversas versões do programa AMBER^[4], ξ toma o significado físico de: *i*) distância l entre dois átomos ligados e *ii*) ângulo θ entre duas ligações a um átomo comum (Figura I-1). De acordo com este esquema, apenas são contabilizadas interações entre átomos distanciados no máximo de duas ligações, pelo que o funcional incorpora um terceiro termo referente à torção periódica ϕ de uma ligação, relativamente a uma outra, em torno de uma ligação comum, e dois termos adicionais referentes a interações *van der Waals* e de *Coulomb* entre pares de átomos separados por mais de três ligações (Figura I-1). Matematicamente, e de acordo com os campos de forças utilizados nesta tese (GAFF^[5] e *parm99*^[6]), aplicados a um sistema com N átomos, o funcional toma a forma de

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}) = & \sum_{\text{ligações}} K_l (l - l_{eq})^2 + \\ & \sum_{\text{ângulos}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \\ & \sum_{\text{torção}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos[n\phi - \delta]) + \\ & \sum_{i=1}^N \sum_{\substack{j=i+1 \wedge \\ j \in \text{nonbonded}}}^N \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \\ & \sum_{i=1}^N \sum_{\substack{j=i+1 \wedge \\ j \in \text{nonbonded}}}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \end{aligned} \quad (1.3).$$

Na equação (1.3), os três primeiros termos correspondem a interações ‘*bonded*’ (interacções entre pares de átomos separados por um máximo de três ligações) e os restantes a interações ‘*nonbonded*’ (interacções entre pares de átomos separados por mais de três ligações). Fazendo a analogia entre os dois primeiros termos da equação (1.3) e a equação (1.2), e substituindo a segunda derivada e o factor $\frac{1}{2}$ por K , tem-se que a distensão das ligações químicas (1º termo) e a flexão de ângulos entre três átomos ligados (2º termo) são descritos por um potencial harmónico de acordo com a lei de *Hooke*. Consequentemente, a energia potencial é directamente proporcional ao quadrado do afastamento de l e θ relativamente aos seus valores de equilíbrio l_{eq} e θ_{eq} , sendo as constantes de proporcionalidade as constantes de força K_l e K_θ , respectivamente. O terceiro termo, por seu lado, provém de uma expansão em série de *Fourier* que origina, na sua forma mais simplista como aquela acima apresentada, um potencial periódico de periodicidade n e desfasamento δ , cujo valor máximo passível de ser tomado é V_n . Este termo é necessário para, por exemplo, descrever a rotação do grupo metilo do metanol em torno da ligação C–O.

O quarto e quinto termo da equação (1.3) são responsáveis, respectivamente, pela descrição das interações *van der Waals* e electrostáticas (interacções de *Coulomb*) entre pares de átomos distanciados mais de três ligações. A descrição das interações *van der Waals* é efectuada a partir do potencial *Lennard-Jones* que, relativamente a dois átomos, contém um termo atractivo que varia com r_{ij}^{-6} (onde r é a distância entre os átomos i e j) e um termo repulsivo que varia com r_{ij}^{-12} . Na equação (1.3), A_{ij} e B_{ij} são parâmetros que caracterizam o potencial *Lennard-Jones* e que, naturalmente, dependem da natureza dos átomos i e j . A obtenção de A_{ij} e B_{ij} é possível por intermédio da regra de *Lorentz–Berthelot*^[7], de acordo com:

$$A_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj}} (R_{ii}^* + R_{jj}^*)^{12} \quad (1.4)$$

e

$$B_{ij} = 2\sqrt{\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj}} (R_{ii}^* + R_{jj}^*)^6 \quad (1.5),$$

onde ε_{nn} e R_{nn}^* ($n = i, j$) são característicos de cada átomo e campo de forças, e independentes dos demais átomos. Desta forma, não há necessidade de haver parametrização de A_{ij} e B_{ij} para todas as combinações possíveis de átomos i e j , bastando que haja apenas parâmetros para os átomos isolados i e j . Na Figura I-2 é representado o perfil típico de um potencial *Lennard-Jones* entre dois átomos iguais ($i = j$).

A existência das interações electrostáticas advém da existência de densidades electrónicas em torno de cada centro atómico, densidades essas que, na equação (1.3), são aproximadas por cargas pontuais. A descrição desta interacção é, naturalmente, descrita pela lei de *Coulomb*, pelo

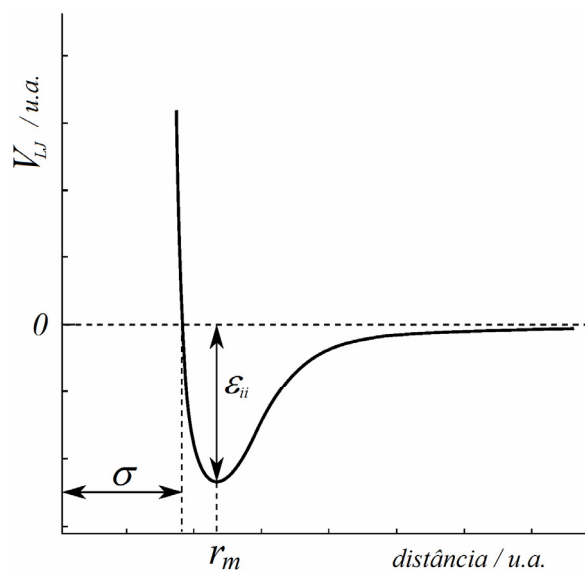


Figura I-2. Potencial de *Lennard-Jones* (V_{LJ}) entre dois átomos iguais. O potencial é minimizado ($V_{LJ} = -\epsilon_{ii}$) quando a soma dos raios dos dois átomos é igual a r_m , ou seja, $R_{ii}^* + R_{ii}^* = r_m$. Note-se que r_m pode ser também definido através de σ (diâmetro de colisão) de acordo com $r_m = 2^{1/6}\sigma$.

que a energia potencial devida a esta interacção é inversamente proporcional à distância entre os átomos i e j , e proporcional ao produto das cargas respectivas, sendo a interacção favorável quando o produto é negativo (cargas opostas).

O número de interacções a ter em conta é, como se pode inferir da equação (1.3), muito elevado. No entanto, e dada a dependência em r_{ij}^{-n} das interacções electrostáticas e *van der Waals*, o número destas a ser directamente calculado pode ser consideravelmente diminuído truncando as interacções entre átomos distanciados acima de um determinado valor de corte ('*cutoff*'). Habitualmente, este valor de corte situa-se entre 8 e 12 Å.

Embora o erro de truncatura devido à aplicação de um valor de corte seja, nas interacções *van der Waals*, corrigido por uma função analítica (devido à dependência em r^{-6} e r^{-12}), tal não é verdade no caso das interacções electrostáticas, uma vez que a sua natureza permite que o efeito se faça sentir a longa distância (dependência em r^{-1}) sendo, por isso, denominada de *interacção de longo alcance*. Para circunscrever este problema, e dado que geralmente as simulações de mecânica/dinâmica molecular se realizam em condições periódicas de fronteira, em que o sistema em estudo constitui, em si só, uma célula periódica (virtualmente replicada nas três dimensões), os métodos de *Soma de Ewald* e *Particle Mesh Ewald*^[8] foram introduzidos. Desta forma, as interacções electrostáticas são calculadas directamente para partículas distanciadas abaixo do valor de corte, sendo as restantes tratadas por um daqueles métodos.

1.1.2 Dinâmica Molecular

Foram até aqui introduzidos os fundamentos teóricos por detrás dos cálculos de mecânica molecular, impondo-se agora a introdução da variável tempo no modelo. Esta extensão é conseguida recorrendo à segunda lei de Newton, na forma de equação diferencial

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i \quad (1.6).$$

Sucintamente, a equação descreve o movimento da partícula i , de massa m_i , ao longo do vector \mathbf{x}_i devido ao efeito da força \mathbf{F}_i , força esta dada por

$$\mathbf{F}_i = - \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}_i} \quad (1.7).$$

Analogamente, a velocidade \mathbf{v}_i da partícula i é dada por

$$m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \mathbf{F}_i \quad (1.8).$$

As equações (1.6), (1.7) e (1.8) permitem determinar as posições e velocidades das partículas de um dado sistema molecular ao longo do tempo. O cálculo das forças a actuar nas N partículas é realizado directamente a partir da derivada da equação (1.3) em ordem \mathbf{x}_i , de acordo com a equação (1.7). Note-se, no entanto, que a integração das equações (1.6) e (1.8) não é directa devido ao movimento acoplado das partículas do sistema, sendo por isso necessário recorrer-se a métodos numéricos para a efectuar.

Nas simulações descritas nesta tese, à segunda equação de Newton (equação (1.6)) foram adicionados dois termos para descrever: *i*) forças de fricção entre partículas em movimento e *ii*) flutuações aleatórias nas forças devidas à presença de solvente (segundo e terceiro termo do membro direito da equação (1.9), respectivamente). O modelo resultante é conhecido por *dinâmica de Langevin*^[7] e toma a forma de

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i[\mathbf{x}_i(t)] - \gamma_i \frac{d\mathbf{x}_i}{dt} m_i + \mathbf{R}_i(t) \quad (1.9).$$

O modelo de *Langevin*, além de incorporar efeitos importantes, fornece um meio para controlar a temperatura do sistema por intermédio de $\mathbf{R}_i(t)$. Mais ainda, a natureza aleatória deste termo permite que a temperatura (relacionada com a velocidade das partículas) seja distribuída mais ou menos homogeneamente por todo o sistema, inibindo assim a formação de bolsas de

grandes amplitudes térmicas. Novamente, a integração da equação (1.9) está longe de ser trivial. Uma possível solução para o problema reside no esquema de integração numérica *leapfrog*^[7] segundo o qual as velocidades no instante $t + \frac{1}{2}\delta t$ (sendo δt o passo de integração) são dadas por

$$\mathbf{v}_i \left(t + \frac{1}{2}\delta t \right) = \mathbf{v}_i \left(t - \frac{1}{2}\delta t \right) + \mathbf{a}(t)\delta t \quad (1.10),$$

onde $\mathbf{a}_i(t)$ é a aceleração sofrida pela partícula i no instante t , aceleração esta obtida a partir da equação (1.9) (note-se que $\mathbf{a}_i(t) = d^2\mathbf{x}_i/dt^2$). O cálculo das posições no instante $t + \delta t$, i.e. $\mathbf{x}_i(t + \delta t)$, é realizado recorrendo a

$$\mathbf{x}_i(t + \delta t) = \mathbf{x}_i(t) + \mathbf{v}_i \left(t + \frac{1}{2}\delta t \right) \delta t \quad (1.11).$$

Como em qualquer integração numérica, a escolha correcta do passo de integração δt é de enorme importância, uma vez que passos muito grandes levam a instabilidades na integração e consequente violação da conservação da energia, enquanto que passos muito pequenos alongam demasiado o tempo de simulação. Tem-se, portanto, que o passo δt deve ser adequado à descrição fidedigna dos graus de liberdade com maior frequência de vibração, como são as ligações X–H (X = O, C, N). Contudo, uma vez que estes graus de liberdade raramente contribuem com informação relevante para a resolução dos problemas aos quais a mecânica e a dinâmica molecular são aplicados, estes podem ser eliminados. Uma forma de o conseguir consiste em fixar o comprimento das ligações X–H nos seus valores de referência usando algoritmos como SHAKE^[9], SETTLE^[10] e LINCS^[11]. Removidos os movimentos de maior frequência pode-se, então, elevar o valor de δt . Na prática, este valor situa-se frequentemente entre os 1 e 2 fs (na verdade, $\delta t = 1$ fs pode ser usado na ausência de SHAKE, como acontece em simulações em fase gasosa), alcançando-se deste modo um bom compromisso entre estabilidade de integração e tempo de cálculo.

O facto da mecânica/dinâmica molecular funcionar e dos resultados por elas obtidos possuírem significado físico deve-se, essencialmente, ao cumprimento de três requisitos. O primeiro consiste no facto da aproximação de *Born-Oppenheimer* permitir escrever um funcional no qual a energia potencial apenas depende das coordenadas dos núcleos atômicos; o segundo, advém da transferibilidade do campo de forças, cujos parâmetros são habitualmente determinados para pequenas moléculas e posteriormente aplicados a moléculas maiores (proteínas, polímeros, ...); o terceiro, provém do facto de modelos simples, como é a equação (1.3), permitirem reproduzir com elevado rigor físico os fenómenos ocorridos à escala molecular^[7].

1.1.3 Potencial electrostático – O cálculo das cargas

Até aqui foram introduzidos os fundamentos da mecânica/dinâmica molecular, tendo sido revistos, em mais ou menos pormenor, cada um dos termos constituintes do funcional de potencial introduzido na equação (1.3). Enquanto que os parâmetros que caracterizam os quatro primeiros termos aí apresentados são, na maioria dos casos, transferíveis entre moléculas (um grupo fenilo será sempre um grupo fenilo quer esteja no aminoácido fenilalanina ou no poliestireno), o mesmo não se passa com as cargas presentes no quinto termo.

O ambiente químico, assim como a própria conformação adoptada por uma dada molécula, determinam largamente a densidade electrónica em torno dos seus átomos (a densidade electrónica do grupo fenilo acima mencionado é certamente diferente nos dois casos considerados). De modo a ter em consideração este facto, e dado ainda que em mecânica molecular os electrões não são tratados explicitamente, é necessário atribuir cargas pontuais parciais aos núcleos atómicos que reproduzam o mapa de potencial electrostático obtido a partir de um cálculo de mecânica quântica. Uma metodologia, hoje amplamente utilizada, para alcançar este objectivo foi, em 1993, desenvolvida pelo grupo de Peter Kollman^[12, 13], sendo denominada de *RESP* – *Restrained ElectroStatic Potential* (as cargas assim obtidas são convencionalmente denominadas de *cargas resp*). De acordo com o esquema RESP, cargas pontuais, centradas nos núcleos atómicos, são determinadas através de uma regressão linear de forma a reproduzir o potencial electrostático obtido por um cálculo adequado de mecânica quântica. À regressão linear é introduzida uma função penalizadora de forma a minimizar a dependência conformacional das cargas. Mais ainda, a regressão tem em conta a equivalência química de átomos, de modo que átomos equivalentes possuam cargas iguais (ex. os hidrogénios metílicos do etanol na Figura I-3). A utilização desta metodologia na obtenção de cargas parciais para cálculos de mecânica e dinâmica molecular permite que estas reproduzam, bastante fidedignamente, as interacções electrostáticas intra e intermoleculares.

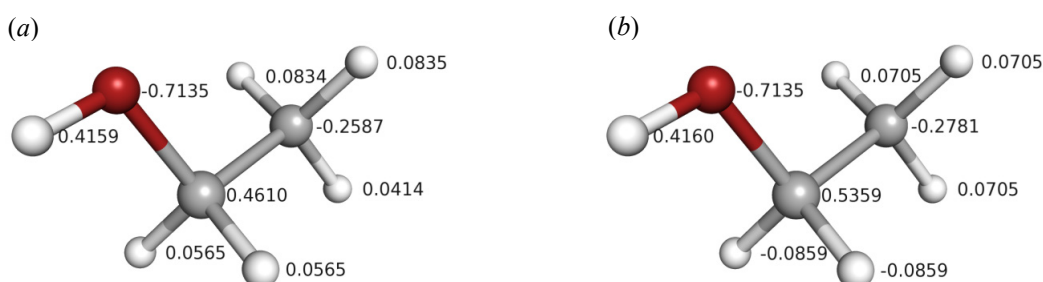


Figura I-3. Cargas atómicas parciais, em unidades atómicas, do etanol calculadas de acordo com o esquema (a) ESP, que não leva em conta a equivalência química entre átomos, e (b) RESP.

1.2 Energia Livre

Uma das mais-valias da dinâmica molecular consiste em permitir obter a evolução temporal de um sistema molecular na forma de uma trajectória no espaço das fases. Na realidade, a dinâmica molecular permite muito mais. A ligação entre dinâmica molecular e mecânica estatística através da *hipótese de ergodicidade*^[14], permite que quantidades termodinâmicas sejam calculadas a partir de uma trajectória. Sucintamente, a hipótese de ergodicidade diz que, para sistemas ergódicos (como são aqueles geralmente encontrados em química e biologia), a média temporal de variáveis macroscópicas pode ser substituída pelas médias de *ensemble* correspondentes^[15], sendo que por *ensemble* entende-se um conjunto de inúmeras cópias de um sistema, em que cada cópia representa um estado possível desse mesmo sistema. Note-se que o conceito de *ensemble* está na base da mecânica estatística há muito desenvolvida por *Boltzmann* e *Maxwell*^[16], pelo que, através da hipótese de ergodicidade, está assegurada a validade do cálculo de quantidades termodinâmicas por dinâmica molecular.

De entre todas as quantidades termodinâmicas passíveis de serem calculadas a partir de dinâmica molecular, aquela que mais atenção tem recebido é a *energia livre*^[14]. Na verdade, a compreensão da vasta maioria dos processos químicos envolve, em larga medida, o conhecimento da *energia livre* a eles associados. Fenómenos de reconhecimento molecular de aniões por receptores sintéticos são, por exemplo, um dos campos sobre o qual o conhecimento acerca da energia livre da associação receptor-anião permite avaliar a afinidade existente entre ambos.

As primeiras menções ao conceito de *energia livre* devem-se principalmente ao alemão *Hermann Ludwig von Helmholtz* (1821–1894) e ao americano *Josiah Willard Gibbs* (1839–1903) que, naturalmente, deram o nome às duas formulações existentes^[17]. A energia livre absoluta define-se como sendo o trabalho máximo passível de ser efectuado por um sistema a pressão constante – *energia livre de Gibbs* (G), ou a volume constante – *energia livre de Helmholtz* (A). Devido às condições em que as simulações adiante apresentadas foram efectuadas (temperatura e pressão constantes), e para bem da clareza do presente texto, apenas dar-se-á enfoque à energia livre de *Gibbs*, se bem que as devidas analogias com a energia livre de *Helmholtz* são sempre possíveis, verificadas as necessárias premissas (temperatura e volume constantes).

Os fundamentos teóricos inerentes aos cálculos de energia livre foram inicialmente desenvolvidos no século XX, em particular nos anos 20 e 30 por J.G. Kirkwood^[18-20] e L.D. Landau^[14] e, já na década de 50, por R.W. Zwanzig^[21, 22]. No entanto, e dada a inexistência, na altura, de métodos/meios computacionais mais expeditos, a sua aplicação manteve-se no domínio

das teorias analíticas, sem qualquer prejuízo para os resultados daí retirados. À medida que meios de computação mais sofisticados se começaram a impor, a aplicação daqueles modelos a sistemas de maior complexidade sucedeu naturalmente. A acompanhar esta evolução esteve o desenvolvimento de novos paradigmas de cálculos de energia livre de forma a poderem satisfazer a resolução de problemas cada vez mais complexos provenientes das mais diversas áreas.

1.2.1 Energia livre e Mecânica Estatística

Considere-se um sistema molecular contendo N partículas (átomos), descrito pelo Hamiltoniano $H(\mathbf{x}, \mathbf{p})$, função das suas $3N$ coordenadas cartesianas \mathbf{x} e $3N$ componentes do momento linear \mathbf{p} , e mantido a pressão (p) e temperatura (T) constantes. Em termos de mecânica estatística, a energia livre de *Gibbs* absoluta G obtém-se a partir da função de partição Q do sistema de acordo com

$$G = -\frac{1}{\beta} \ln Q(N, p, T) \quad (1.12),$$

onde $\beta = (k_B T)^{-1}$ (sendo k_B a constante de *Boltzmann* e T a temperatura absoluta) e Q é dado por

$$Q = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \int e^{-\beta H(\mathbf{x}, \mathbf{p})} d\mathbf{x} d\mathbf{p} \quad (1.13)$$

(h é a constante de *Planck*). O cálculo de G por esta via requer uma dupla integração sobre todos os $3N$ graus de liberdade do sistema, o que é computacionalmente impraticável. No entanto, este problema é sobejamente reduzido se a atenção se virar para o cálculo da energia livre relativa ΔG . Considere-se um sistema genérico A , relacionado com o sistema B através do processo Γ ($A \xrightarrow{\Gamma} B$), sendo A e B descritos pelos Hamiltonianos $H_A(\mathbf{x}, \mathbf{p})$ e $H_B(\mathbf{x}, \mathbf{p})$, respectivamente. Neste caso, a energia livre de *Gibbs* relativa do processo Γ ($\Delta G_p = G_B - G_A$) é dada pela razão entre a função de partição do sistema B e a função de partição do sistema A (Q_B e Q_A , respectivamente), de acordo com

$$\Delta G_\Gamma = -\frac{1}{\beta} \ln \frac{Q_B}{Q_A} \quad (1.14).$$

Uma forma de relacionar matematicamente o sistema final B com o inicial A consiste em associar o processo Γ a um *parâmetro de ordem*^[14, 23]. O parâmetro de ordem é frequentemente identificado pela letra grega λ e representa o grau de mudança ocorrido num sistema: no cálculo de

energia livre, descreve a extensão do processo Γ e varia entre 0 (sistema A) e 1 (sistema B). Note-se, porém, que λ não representa necessariamente, a extensão real de Γ , em cujo caso estaríamos em presença de uma coordenada reaccional. Um caso concreto consiste em associar λ a uma transformação alquímica *in silico* de um anião cloreto num anião brometo. A verdadeira utilidade do parâmetro de ordem revela-se, por exemplo, em cálculos de *integração termodinâmica*^[14].

1.2.2 Integração Termodinâmica e Energia Livre

A integração termodinâmica constitui uma abordagem ao cálculo de energia livre^[24-26]. Trata-se, portanto, de uma forma de resolver a equação (1.14) que, na forma apresentada, não é de resolução trivial (as funções de partição Q_A e Q_B não são conhecidas nem calculáveis na prática). Neste sentido, admita-se que a derivada da energia livre absoluta G em ordem ao parâmetro de ordem λ ($dG/d\lambda$) é suficientemente contínua e diferenciável. Pelo teorema fundamental do cálculo integral, tem-se que ΔG é dado por^[2]

$$\Delta G = G(\lambda = 1) - G(\lambda = 0) = \int_0^1 \frac{dG}{d\lambda} d\lambda \quad (1.15).$$

O cálculo do integral em (1.15) é simplificado reconhecendo que

$$\frac{dG}{d\lambda} = \left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \quad (1.16),$$

onde os parêntesis angulares representam uma média estatística realizada sobre o estado λ , e $H(\lambda)$ é o Hamiltoniano interpolador entre H_A e H_B . Assim, a equação (1.15) toma a forma de

$$\Delta G = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (1.17).$$

Nestas condições, o cálculo do integral em (1.17) pode ser efectuado numericamente, requerendo-se para isso que λ seja dividido em n intervalos tão menores quanto maior for a precisão desejada para ΔG . Uma vez que o Hamiltoniano interpolador $H(\lambda)$ é definido analiticamente, o cálculo da média em (1.17), para valores intermédios de λ , não constitui um problema. No entanto, atenção deve ser tomada ao definir $H(\lambda)$ de modo a eliminar possíveis singularidades em $\lambda = 0$ e/ou $\lambda = 1$ ^[24].

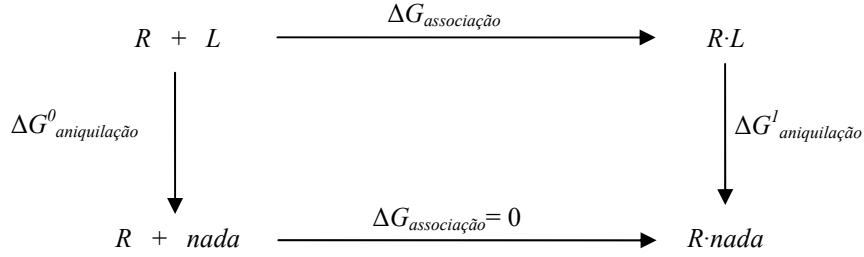


Figura I-4. Ciclo termodinâmico usado no cálculo de $\Delta G_{\text{associação}}$ entre o receptor R e o ligando L . Nestas condições, $\Delta G^0_{\text{aniquilação}}$ corresponde à aniquilação de L no estado dissociado e $\Delta G^I_{\text{aniquilação}}$ à aniquilação de L enquanto associado a R (i.e., $R \cdot L$). Naturalmente, $\Delta G_{\text{associação}}$ entre R e $nada$ é logicamente zero, segundo o que $\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G^I_{\text{aniquilação}} - \Delta G^0_{\text{aniquilação}}$.

A integração termodinâmica encontra larga utilização, entre outras, no cálculo de energias livres de associação e de solvatação. Define-se energia livre de associação ($\Delta G_{\text{associação}}$) entre um receptor R e um ligando L como a diferença entre as energias livres de ambos no estado associado e dissociado ($\Delta G_{\text{associação}} = G_{RL} - (G_R + G_L)$); analogamente, define-se energia livre de solvatação ($\Delta G_{\text{solvatação}}$) de uma espécie X como a diferença entre a energia livre de X em solução e em vácuo ($\Delta G_{\text{solvatação}} = G_{X, \text{solução}} - G_{X, \text{vácuo}}$).

A computação directa quer de $\Delta G_{\text{associação}}$ quer de $\Delta G_{\text{solvatação}}$ é extremamente difícil, e em alguns casos impossível, dada a dificuldade em definir convenientemente o parâmetro de ordem λ . No entanto, os ciclos termodinâmicos apresentam-se como uma ferramenta imprescindível na resolução deste problema. Considere-se então, o ciclo termodinâmico representado na Figura I-4. De acordo com esse, $\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G^I_{\text{aniquilação}} - \Delta G^0_{\text{aniquilação}}$, sendo que $\Delta G^i_{\text{aniquilação}}$ corresponde, na prática, à aniquilação da carga e parâmetros de *van der Waals* do ligando L no estado livre ($i = 0$) e associado ao receptor ($i = 1$).

Analogamente ao cálculo de $\Delta G_{\text{associação}}$, o cálculo de $\Delta G_{\text{solvatação}}$ pode ser efectuado recorrendo ao ciclo termodinâmico apresentado na Figura I-5, segundo o qual $\Delta G_{\text{solvatação}} = \Delta G^I_{\text{aniquilação}} - \Delta G^0_{\text{aniquilação}}$.

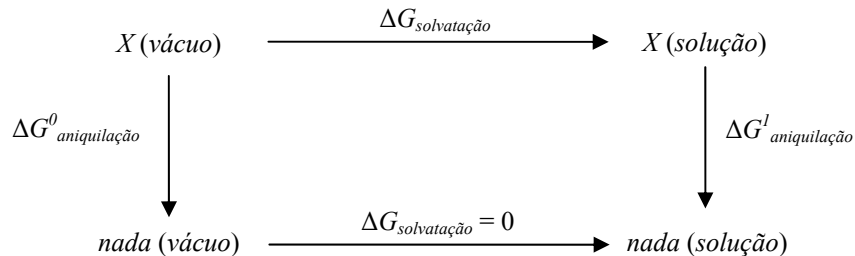


Figura I-5. Ciclo termodinâmico usado no cálculo de $\Delta G_{\text{solvatação}}$ de X num solvente genérico. Nestas condições, $\Delta G^0_{\text{aniquilação}}$ corresponde à aniquilação de X no vácuo e $\Delta G^I_{\text{aniquilação}}$ à aniquilação de X solvatado. Naturalmente, a energia livre de solvatação de $nada$ é zero, pelo que $\Delta G_{\text{solvatação}} = \Delta G^I_{\text{aniquilação}} - \Delta G^0_{\text{aniquilação}}$.

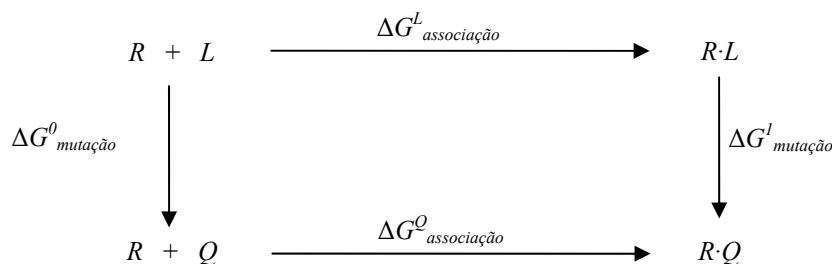


Figura I-6. Ciclo termodinâmico usado no cálculo de $\Delta\Delta G^{Q,L}_{associação}$ entre o receptor R e o ligando Q relativamente à associação de R a L ($\Delta\Delta G^{Q,L}_{associação} = \Delta G^Q_{associação} - \Delta G^L_{associação} = \Delta G^I_{mutação} - \Delta G^0_{mutação}$).

Repare-se que o ciclo representado na Figura I-4 pode ser facilmente modificado, por forma a calcular-se uma energia livre de associação entre o receptor R e um ligando Q , relativamente à associação entre o mesmo R e o ligando L ($\Delta\Delta G^{Q,L}_{associação} = \Delta G^Q_{associação} - \Delta G^L_{associação}$). Deste modo, consegue-se avaliar a capacidade de R para se associar diferenciadamente a L e a Q (por exemplo, a capacidade de um receptor para se ligar selectivamente a Cl^- em detrimento de Br^-). Esta situação pode ser sumariada pelo ciclo termodinâmico representado na Figura I-6, no qual $\Delta\Delta G^{Q,L}_{associação} = \Delta G^Q_{associação} - \Delta G^L_{associação} = \Delta G^I_{mutação} - \Delta G^0_{mutação}$, e onde $\Delta G_{mutação}$ corresponde à transformação alquímica de L em Q , conseguida através da mutação gradual da carga e parâmetros *van der Waals* de L na carga e parâmetros de Q .

De acordo com o que foi demonstrado, a integração termodinâmica fornece um meio para o cálculo de energias livres de associação e de solvatação, tendo sido extensivamente utilizada nos capítulos §3, §6 e §7 desta tese. Além da integração termodinâmica, existem outras técnicas que permitem o cálculo de energia livre, e mesmo determinar o perfil dessa mesma energia livre em função de um parâmetro de ordem, *i.e.*, o *Potencial de Força Média* (PMF). Estas baseiam-se, à semelhança da integração termodinâmica, na *teoria das perturbações*^[23] ou em *funções distribuição de probabilidade*^[27]. A determinação de um PMF encontrou apenas aplicação no capítulo §8, pelo que a apresentação da teoria por detrás desse cálculo será efectuada apenas aí.

1.2.3 Integração Termodinâmica e Entropia

A integração termodinâmica, além de permitir o cálculo de energia livre, permite o cálculo de entropia (S), mais concretamente, entropia relativa (ΔS). No contexto da mecânica estatística, a entropia S em condições isotérmicas-isobáricas é dada por^[16]

$$S = - \left(\frac{\partial G}{\partial T} \right)_{N,p} \quad (1.18).$$

De modo a obter-se uma expressão para ΔS no contexto da integração termodinâmica, é necessário reformular a equação (1.18) de modo a expressar-se como função do parâmetro de ordem λ . Assim, tem-se que^[28]

$$\begin{aligned} S(\lambda) &= - \left(\frac{\partial (-\beta^{-1} \ln Q(N, p, T, \lambda))}{\partial T} \right)_{N,p} \\ &= k_B \ln Q(N, p, T, \lambda) + \frac{1}{\beta} \frac{\partial}{\partial T} \ln \left(\frac{\int \int e^{-\beta H(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \lambda)} d\mathbf{x} d\mathbf{p}}{h^{3N} N!} \right) \\ &= k_B \ln Q(N, p, T, \lambda) + \frac{\int \int H(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \lambda) e^{-\beta H(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \lambda)} d\mathbf{x} d\mathbf{p}}{T \int \int e^{-\beta H(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \lambda)} d\mathbf{x} d\mathbf{p}} \end{aligned} \quad (1.19).$$

Diferenciando $S(\lambda)$ em ordem a λ , obtém-se

$$\left(\frac{dS}{d\lambda} \right)_{N,p,T} = \frac{1}{k_B T^2} \left(\left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} \langle H(\lambda) + pV \rangle_{\lambda} - \left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} (H(\lambda) + pV) \right\rangle_{\lambda} \right) \quad (1.20),$$

onde V é o volume do sistema. Finalmente, e de forma análoga à equação (1.17), tem-se que a entropia relativa ΔS é dada por

$$\Delta S = \frac{1}{k_B T^2} \int_0^1 \left(\left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} \langle H(\lambda) + pV \rangle_{\lambda} - \left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} (H(\lambda) + pV) \right\rangle_{\lambda} \right) d\lambda \quad (1.21),$$

cujo integral, à semelhança da equação (1.17), pode ser calculado numericamente. A equação (1.21) corresponde ao ensemble NpT (partículas, pressão e temperatura constantes, respectivamente), se bem que a forma correspondente ao ensemble NVT (partículas, volume e temperatura constantes) toma os termos $pV = 0$. Na verdade, os termos pV no ensemble NpT podem ser negligenciados, uma vez que não contribuem significativamente para as médias de ensemble.

As equações (1.17) e (1.21) mostram que se pode calcular, simultaneamente, a energia livre relativa (ΔG_{Γ}) e a entropia relativa (ΔS_{Γ}) associadas ao processo Γ em estudo.

1.3 Química Supramolecular

O termo *supramolecular* tem sido usado ao longo de várias décadas para descrever estruturas biológicas complexas^[29]. Na verdade, os primeiros exemplos de sistemas supramoleculares conhecidos remontam ao início da química moderna aquando da descoberta dos clatratos de cloro hidratado por Sir Humphrey Davy, em 1810^[29].

Dada a diversidade de estruturas químicas às quais o termo é aplicado, levanta-se a questão: ‘*O que é química supramolecular?*’. A esta pergunta, Jean-Marie Lehn respondeu, aquando da recepção do prémio Nobel da química em 1987^[30], como sendo ‘*a química das estruturas complexas, formadas por componentes que interagem através de interações intermoleculares não-covalentes*’^[31] se bem que expressões como ‘*a química da ligação não covalente*’, ‘*química não-molecular*’ ou mesmo ‘*química Lego™*’ tenham sido utilizadas para responder à questão^[32]. Uma definição concreta de química supramolecular é, porém, uma tarefa difícil, senão impossível. A área encontra-se em constante evolução e os vários grupos de investigação possuem, geralmente, uma definição e terminologia próprias. Trata-se de uma área multidisciplinar por excelência, que incorpora disciplinas como sejam, entre outras, a química orgânica e inorgânica, a química-física e a modelação molecular. Apesar de toda a diversidade contemplada pela área, e das definições acima dadas, cujo valor é essencialmente histórico, o tema de estudo da química supramolecular está, na verdade, contido no próprio termo *supramolecular*: o que está para além da molécula.

De uma forma um pouco mais concreta, a química supramolecular constitui o estudo de sistemas contendo ‘*super-moléculas*’, sendo estas associações moleculares, e/ou iónicas, mantidas por interações não covalentes, tais como interações electrostáticas, ligações de hidrogénio, forças de dispersão e efeitos solvofóbicos^[29]. Central à definição de química supramolecular é o conceito de modularidade. Num sentido lato, *supramoléculas* são agregados em que os componentes individuais se juntam de forma ora espontânea ora assistida, de modo a formar uma entidade com propriedades próprias derivadas dos componentes seus constituintes, e que vão para além das propriedades dos constituintes individuais (o todo é mais do que a soma das partes).

A química supramolecular pode, de forma geral, dividir-se em duas categorias: *química receptor-substrato* e *auto-montagem* (auto-organização)^[33]. A distinção entre ambas reside, essencialmente, no tamanho dos componentes. Na primeira categoria (*receptor-substrato*), um componente, devido ao seu maior tamanho (*receptor*) é capaz de envolver e acomodar um outro, mais pequeno (*substrato*), através de interações não covalentes. O estabelecimento das interações dá-se num *sítio de ligação*, sendo este uma região do receptor de tamanho, geometria e natureza

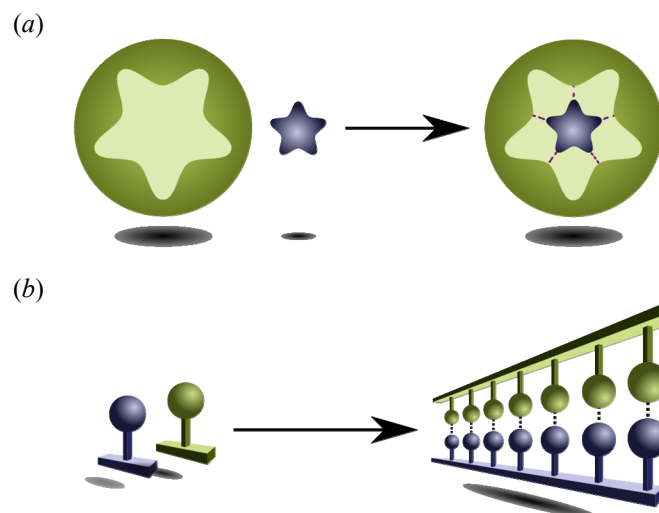


Figura I-7. Formação de sistemas supramoleculares por: (a) complexação receptor-substrato e (b) auto-montagem. Na complexação receptor-substrato, a geometria e tamanho do local de ligação do receptor (verde) são os adequados ao estabelecimento de interações (a tracejado) com o substrato (a azul), de modo a formar uma estrutura supramolecular. No processo de auto-montagem, componentes complementares auto associam-se para formar uma macro estrutura organizada.

química adequados à interação com a outra espécie. Na Figura I-7a está representado, esquematicamente, um exemplo de estrutura supramolecular em que o receptor (a verde) interage com um substrato (a azul), originado uma supramolécula (lado direito) através de interações não covalentes (a tracejado), resultantes da complementaridade entre geometria, tamanho e natureza química de ambos. A natureza está repleta de interações deste tipo, sendo as associações enzima-substrato exemplos disso mesmo.

Na segunda categoria (*auto-montagem*), não existe uma diferença significativa no tamanho dos componentes, e nenhum se comporta como receptor dos demais. De forma concreta, a auto-montagem representa um equilíbrio entre dois, ou mais, componentes moleculares para produzir um agregado maior, cuja estrutura depende apenas da informação contida nos componentes que o forma. Trata-se de um processo frequentemente espontâneo mas influenciável por efeitos de solvatação e/ou moldagem. Na Figura I-7b está esquematizado um processo de auto-montagem em que blocos primários complementares entre si (lado esquerdo) se auto-associam para produzir uma estrutura organizada e estabilizada por interações não covalentes. Talvez o exemplo mais marcante de uma estrutura auto-montável seja o do ácido desoxirribonucleico (ADN), em que duas cadeias complementares se associam, por ligações de hidrogénio e empilhamento aromático π - π , para formarem um estrutura em dupla hélice.

A complexidade que as entidades supramoleculares podem alcançar encontra o seu pináculo nos sistemas biológicos. Na verdade, o estudo de sistemas supramoleculares pela mais complexa das entidades supramoleculares – o Ser Humano – chega a ser irónico e paradoxal!

1.3.1 Associações Receptor-Substrato

Os complexos receptor-substrato, nas palavras do também laureado com o prémio Nobel da química em 1987, Donald Cram, são definidos como^[34]:

‘[...] compostos de duas ou mais moléculas ou iões mantidos numa relação estrutural única através de forças electrostáticas que não sejam aquelas das ligações covalentes propriamente ditas [...]. O receptor é definido como sendo uma molécula orgânica ou ião cujos locais de ligação convergem no complexo [...] O substrato como sendo qualquer molécula ou ião cujos locais de ligação divergem no complexo [...]’

O ponto central deste excerto é a convergência dos locais de ligação no receptor. Para que através destes um receptor apresente uma preferência particular – *selectividade* – para se ligar a um determinado substrato (ou classe de substratos), em detrimento de outro, alguns pré-requisitos devem ser verificados. São estes: *complementaridade* entre os locais de ligação do receptor e do substrato; *cooperação* entre locais de ligação e *pré-organização* do sítio de ligação do receptor.

Complementaridade — De modo geral, para que se consiga uma ligação forte e selectiva entre receptor e substrato, deve haver complementaridade entre a forma e tamanho do sítio de ligação do receptor e o substrato (Figura I-8a) e entre a natureza dos pontos de ligação das duas entidades (Figura I-8b). Neste último, e a título exemplificativo, se o receptor possui, no sítio de ligação, grupos dadores de ligações de hidrogénio, então o substrato deverá ter, em número aproximado, locais aceitadores de ligações de hidrogénio; se o primeiro possui centros com características de ácido de *Lewis*, então o segundo deverá ter centros com características de base de *Lewis* (ou vice-versa)^[29].

Cooperação — O efeito de cooperação em química supramolecular encontra um elevado grau de paralelismo com o efeito quelante em química de coordenação^[35-37]. É, na verdade, uma extensão e generalização daquele. Frequentemente, receptores com múltiplos locais de ligação covalentemente ligados entre si originam complexos largamente mais estáveis do que receptores análogos em que não se verificam essas ligações. Existe uma acção concertada dos vários locais de ligação que permite uma interacção mais forte com o substrato, ou seja, os locais de ligação cooperam entre si (Figura I-9). A cooperação, no contexto da ligação de um receptor a dois ou mais substratos, representa ainda o efeito sobre a afinidade do receptor para com um dos substratos, em consequência da associação prévia do receptor aos demais.

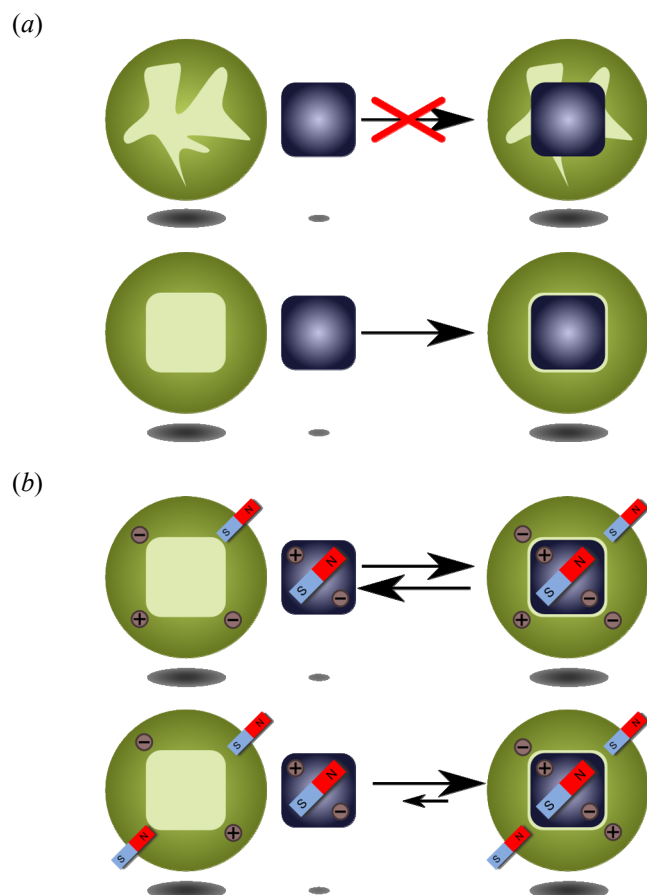


Figura I-8. Complementaridade entre: (a) tamanho e forma do sítio de ligação e o substrato e (b) natureza dos locais de ligação. Em (a)-cima, a total inadequação do sítio de ligação à forma e tamanho do substrato inibe completamente a formação do complexo supramolecular, o que não acontece quando existe complementaridade (a)-baixo. Em (b)-cima, embora exista complementaridade na forma e tamanho, não existe complementaridade na natureza¹ dos locais de ligação, o que origina baixas constantes de associação e pouca selectividade, ao contrário do que acontece em (b)-baixo.

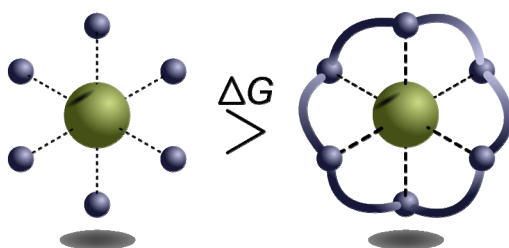


Figura I-9. Cooperação entre locais de ligação (pequenas esferas azuis): a soma das energias livres de associação, ao substrato (esfera verde), dos receptores individuais do lado esquerdo são maiores que a energia livre correspondente do receptor único do lado direito.

¹ A representação através de sinais positivos/negativos e ímanes pretende apenas indicar tratarem-se de locais de ligação de natureza distinta, que naturalmente originarão interações de origem distinta. Os ímanes, em particular, não representam interações de origem magnética.

Pré-organização — A pré-organização consiste, essencialmente, na característica atribuída a receptores que não sofrem modificações conformacionais significativas durante a associação ao substrato^[34]. Um receptor pré-organizado é, portanto, aquele cujos locais de ligação se encontram dispostos complementarmente aos do substrato (ver acima), de modo a que a associação a este se processe sem alterações conformacionais significativas, dando-se a associação da forma mais estável e eficiente possível. A forma de alcançar pré-organização consiste em tornar o receptor rígido, cujo sítio de ligação possui, desde o início, a geometria e tamanho adequados ao substrato considerado, além de conter os locais de ligação numa disposição ideal ao estabelecimento de interações com o substrato. Na Figura I-10 esquematiza-se a associação de um receptor pré-organizado (verde) a um substrato específico (esfera azul). A utilização de macrociclos na construção de receptores com especificidades arquitectadas é, frequentemente, uma das formas de conseguir pré-organização devido, sobretudo, à sua limitada mobilidade conformacional. Além disso, receptores macrocíclicos apresentam geralmente energias livres de associação (a determinado substrato) menores (*i.e.* constantes de associação superiores) do que os seus análogos não cíclicos (*podandos*). Levando em conta os efeitos entrópicos (nem sempre dissociáveis dos efeitos entálpicos, resultando em fenómenos de compensação^[38]), a associação de receptores acíclicos a substratos origina perda de graus de liberdade pelo sistema, uma vez que o receptor sofre rigidificação durante o processo. Isto resulta numa variação entrópica (ΔS) negativa, causando, através de $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, um aumento de ΔG . Em receptores macrocíclicos, que já se apresentam pré-organizados conformacionalmente, esta perda de graus de liberdade não é tão acentuada. A variação entrópica é, pois, menos negativa, contribuindo assim para energias livres de associação mais favoráveis. Considerando os efeitos entálpicos, os receptores acíclicos tendem a dispor-se de modo a minimizar impedimentos estéreo-electrónicos, modo esse que geralmente corresponde ao posicionamento de grupos mutuamente repulsivos o mais distante possível entre si. Porém, aquando do processo de associação, estes tem de ser aproximados de modo à associação ocorrer, sendo a repulsão compensada pela interacção entálpica com o substrato. O dispêndio energético necessário à aproximação é negligenciável em receptores macrocíclicos, uma vez que não é possível haver afastamento significativo de grupos repulsivos à partida. Mais ainda, a repulsão ainda existente (por exemplo entre pares de electrões não compartilhados) é suprimida quando a associação ao substrato toma lugar, pelo que a variação entálpica é mais negativa que em receptores acíclicos. Uma terceira contribuição entálpica deve-se ao processo de dessolvatação. Enquanto que em receptores cíclicos os locais de ligação se encontram frequentemente pouco acessíveis ao solvente, o mesmo não se passa com os acíclicos, pelo que durante a associação um número maior de moléculas de solvente tem de ser desalojado, o que, naturalmente, implica um maior dispêndio energético e, conseqüentemente, uma penalização entálpica^[29].

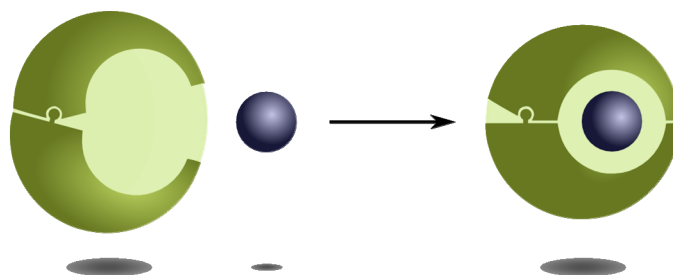


Figura I-10. Pré-organização do sítio de ligação do receptor ao substrato: a associação ocorre sem que o receptor incorra em alterações conformacionais significativas.

Os pré-requisitos atrás apresentados são factores chave a ter em conta na concepção de um novo receptor. São, em última instância, os factores termodinâmicos preponderantes que ditam a formação das associações supramoleculares. Note-se que a formação destas associações é mediada por interacções intermoleculares pelo que importa, neste momento, fazer uma exposição da sua natureza.

Interacções supramoleculares são interacções não-covalentes^[29, 33] mais fracas que as interacções covalentes. Enquanto que a gama de energias envolvida nas interacções covalentes simples vai dos 35 aos 110 kcal mol⁻¹, a envolvida nas interacções não-covalentes vai dos 0.5 aos 70 kcal mol⁻¹. No entanto, e embora mais fracas, quando usadas de forma cooperativa (salienta-se a cooperação) são capazes de formar um complexo supramolecular estável. A natureza das interacções supramoleculares é variada, como se mostra na Tabela I-1 (onde além da natureza são apresentadas as energias associadas a cada tipo de interacção).

As interacções ião-ião, ião-dipolo e dipolo-dipolo são manifestações de interacções electrostáticas, em que as primeiras são as mais fortes, sendo, inclusive, comparáveis a ligações covalentes simples. Ao contrário do que acontece com as interacções envolvendo dipolos, as

Tabela I-1. Energias associadas às diversas interacções supramoleculares^[29].

Interacção	Energia / kcal mol ⁻¹
Ião – Ião	50 – 70
Ião – Dipolo	10 – 50
Dipolo – Dipolo	1 – 10
Ligação de hidrogénio	1 – 30
Catião – π	1 – 20
π – π	0 – 10
<i>van der Waals</i>	< 2
Hidrófoba	

interacções do tipo ião–ião são não direccionais, pelo que não exigem uma orientação relativa específica para que o seu efeito seja maximizado. Simultaneamente, e devido à maior densidade de carga localizada nos iões e ao alcance das mesmas, as interacções ião–ião são, quando presentes, as primeiras a exercer efeito durante os processos de associação. As restantes interacções (ião–dipolo e dipolo–dipolo) desempenham um papel importantíssimo como mecanismos de alinhamento.

As ligações de hidrogénio apresentam-se como um caso particular de interacções dipolo–dipolo entre um *dador* de protão e um *aceitador* de protão. Sucintamente, entende-se por *dador* os grupos contendo um hidrogénio ligado a um átomo electronegativo (frequentemente azoto ou oxigénio) que, desta forma, formam um dipolo com densidade de carga positiva em torno do hidrogénio. Por outro lado, um *aceitador* é um grupo contendo um átomo electronegativo, com o qual o hidrogénio do dador pode interagir. As ligações de hidrogénio são, à semelhança das interacções ião–dipolo e dipolo–dipolo, dependentes do ângulo *dador*– \hat{H} ...*aceitador* (orientação relativa entre dipolos) e caracterizam-se, de forma resumida, pela *intensidade* e *comprimento* da ligação. Na Tabela I-2 são apresentadas as características principais dos três tipos de ligações de hidrogénio: *forte*, *moderada* e *fraca*. A forte é uma interacção praticamente linear e assemelha-se a uma ligação covalente simples; ocorre sobretudo em bases fortes (ex. HF_2^-). A ligação de hidrogénio moderada dá-se entre dadores e aceitadores neutros, principalmente por intermédio de pares de electrões não compartilhados (ex. ácidos, álcoois). Caracteriza-se ainda por ocorrer num ângulo ligeiramente flectido, ao contrário da ligação de hidrogénio forte. Por fim, a ligação fraca é de todas a que mais se desvia da linearidade podendo, inclusive, ocorrer numa disposição perpendicular. É uma interacção electrostática fraca encontrada, por exemplo, em interacções $\text{C-H}\cdots\pi$ entre uma ligação C–H e um anel benzénico.

Interacções catião– π e π – π constituem também contributos importantes para a formação de sistemas supramoleculares (ex. estrutura em dupla hélice do ADN). No caso das catião– π , frequentes em química organometálica, há interacção entre a carga positiva do catião e a negativamente carregada nuvem electrónica π das ligações duplas, duplas conjugadas, ou

Tabela I-2. Ligações de hidrogénio e suas características mais comuns^[29].

	Intensidade		
	Forte	Moderada	Fraca
Energia / kcal mol ⁻¹	14 – 30	4 – 14	< 4
Comprimento / Å			
<i>dador</i> –H	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	3.2 – 4.0
H... <i>aceitador</i>	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	2.2 – 3.2
Ângulo / °	175 – 180	130 – 180	90 – 150

aromáticas (ex. $\text{Na}^+\cdots\text{benzeno}$). As interações $\pi\text{--}\pi$ ocorrem entre sistemas aromáticos, e dividem-se em dois tipos: *face-face* e *face-aresta*. As primeiras caracterizam-se por uma disposição paralela, e ligeiramente desfasada, de dois anéis aromáticos, enquanto que as segundas apresentam um arranjo perpendicular de um anel relativamente ao centro de outro. A origem das interações $\pi\text{--}\pi$ reside na atracção electrostática entre a nuvem electrónica π , negativamente carregada, de um dos sistemas e o esqueleto σ , positivamente carregado, do sistema vizinho.

As interações *van der Waals* são as que menos contribuem para formação e estabilização de estruturas supramoleculares, embora desempenhem um papel importante na formação de compostos de inclusão. Estas interações surgem de alterações induzidas nas nuvens electrónicas de duas moléculas vizinhas, produzindo dipolos instantâneos que levam à movimentação das duas moléculas por forma alinhar os dipolos e a maximizar a interacção (interacção de *London*). A intensidade desta depende da polarizabilidade das espécies envolvidas, sendo tanto mais intensa quanto mais polarizáveis forem as espécies. Além disso, é uma interacção extremamente localizada, uma vez que a intensidade diminui acentuadamente (proporcional a r^{-6}) com o aumento da distância r entre espécies^[29].

Por fim, os efeitos hidrofóbicos apresentam particular relevância quando o solvente é água e consiste na exclusão dos grupos apolares de moléculas, ou mesmo moléculas, do solvente (veja-se, por exemplo, a estrutura terciária das proteínas e a imiscibilidade de diclorometano em água). Este comportamento deve-se à preferência das moléculas de água para estabelecerem interações com outras moléculas de água ou grupos polares. Os efeitos hidrofóbicos subdividem-se em duas categorias: uma entálpica e outra entrópica. A interacção hidrofóbica entálpica ocorre quando há substituição, no sítio de ligação no receptor, de moléculas de água pelo substrato. Devido à complementaridade entre sítio de ligação e substrato, aquele é frequentemente hidrofóbico pelo que a substituição é entalpicamente favorável. Além disso, as águas até então ordenadas são desordenadas ao sair do sítio de ligação, pelo que a substituição é, também, entropicamente favorecida.

1.4 Receptores sintéticos

A contínua evolução da química supramolecular está intrinsecamente associada ao estudo e desenvolvimento de receptores para substratos iónicos^[29, 32, 33, 39]. O interesse em tais receptores é, sobretudo, estimulado pelo papel desempenhado pelos iões em sistemas naturais e artificiais. Consequentemente, a diversidade de receptores existentes e dirigidos a iões é gigantesca. Vão desde estruturas contendo poucas dezenas de átomos (sobretudo sintéticas) a macromoléculas constituídas por dezenas de milhares de átomos (proteínas). Embora apenas focalizando os receptores sintéticos, a diversidade é enorme e difícil de ser exposta de forma sumária. Assim, e de forma muito resumida, introduzem-se de seguida algumas classes de receptores sintéticos dirigidos a aniões, muito embora sejam apenas apresentadas aquelas em que se inserem os receptores estudados nesta tese.

1.4.1 Associações entre receptores e aniões

O estudo das associações a aniões é uma das áreas da química em franco desenvolvimento^[39, 40]. O desenvolvimento de receptores capazes de reconhecerem e se associarem a aniões, apresenta desafios adicionais relativamente aos apresentados por receptores específicos para catiões. Tal deve-se, sobretudo, às características peculiares dos aniões: *i*) apresentam-se sob inúmeras formas e tamanhos; *ii*) possuem energias livres de solvatação elevadas, quando comparadas com as de catiões de tamanho semelhante; *iii*) geralmente, apenas existem sob determinada forma, numa estreita gama de pH e *iv*) encontram-se, frequentemente, saturados em termos de esfera de coordenação, pelo que apenas se podem associar aos receptores através de interacções fracas como são as ligações de hidrogénio e *van der Waals*^[32].

Uma forma directa de tornar a associação receptor-anião mais forte consiste em tornar os receptores carregados positivamente. Porém, estes necessitam de um contra-ião para neutralizar a sua carga em solução, pelo que a associação a um anião específico encontra geralmente resistência por parte do anião espectador. A utilização de receptores neutros é, de acordo com alguns autores, uma forma de aumentar a sua selectividade e especificidade, dado não virem acompanhados de contra-íões potenciadores de competição, e dado os aniões continuarem a se associar ao receptor devido ao gradiente electrostático existente. Por outro lado, a utilização de grupos funcionais

promotores de interacções direccionais (interacções ácido-base de *Lewis*, ligações de hidrogénio) surge como uma forma de favorecer a associação e, consequentemente, aumentar as constantes de associação. A escolha adequada do solvente é também de vital importância. Geralmente, são obtidas maiores constantes de associação entre espécies carregadas quando o solvente é apolar, dadas as interacções solvente/anião serem pouco intensas, ou mesmo desfavoráveis^[29].

1.4.2 Estruturas topologicamente conectadas

A construção de estruturas moleculares mecanicamente entrelaçadas apresenta-se como um verdadeiro desafio^[41]. O entrelaçamento mecânico pressupõe que duas, ou mais, espécies se conectem entre si de forma entrelaçada, não através de ligações químicas mas sim de interacções supramoleculares, no sentido de criar uma entidade supramolecular única. Espécies conectadas deste modo são ditas de conectadas topologicamente. A sua desconexão, *i.e.*, a destruição da entidade supramolecular, pressupõe a quebra de uma ligação química numa das espécies por forma a retirar a(s) demais. O interesse na construção deste tipo de estruturas deve-se essencialmente a duas razões: primeiro, porque se apresentam como um desafio intelectual e académico e segundo, e mais importante, porque muitas destas estruturas apresentam propriedades físicas com elevado potencial em aplicações concretas, como sejam na construção de máquinas moleculares e dispositivos electrónicos moleculares.

A síntese de estruturas entrelaçadas é deveras complexa. A sua construção assenta essencialmente no uso de *moldes*, que permitem que as unidades precursoras sejam devidamente montadas, antes de serem trancadas naquela que será a topologia final do complexo^[42-44]. O processo de *moldagem* é altamente dependente do tipo de interacções supramoleculares passíveis de serem estabelecidas entre precursores e molde, pelo que o tipo de molde a ser usado dita, em última instância, a topologia e características físico-químicas da estrutura final. O uso de aniões como moldes tem vindo a adquirir particular importância nos últimos anos, depois de o protagonismo ter sido dado, durante muito tempo, aos catiões. No entanto, o desafio apresentado pelo uso de aniões na moldagem de estruturas entrelaçadas é grande e deve-se, sobretudo, à sua natureza difusa², à dependência das suas características com o pH e às elevadas energias de solvatação que apresentam (quando comparadas com as dos catiões). Porém, e apesar do desafio acrescido que a sua síntese representa, estas estruturas apresentam frequentemente afinidades

² Apresentam uma razão carga/raio pequena, em oposição aos catiões.

elevadas para o molde aniónico e/ou espécies análogas, pelo que são muito estudadas como sequestrantes aniónicos^[40].

1.4.2.1 Rotaxanos

De entre as variadas classes existentes de estruturas conectadas topologicamente, encontram-se os *rotaxanos* e os *catenanos*^[29, 32, 40, 41], entre outros³. Um rotaxano, cujo nome deriva do latim *rota* e *axis*, que significam roda e eixo, respectivamente, consiste numa molécula linear que atravessa um anel, e cujas extremidades se encontram bloqueadas de forma a que o anel não possa ser removido⁴ (Figura I-11a e Figura I-11b). Estritamente falando, os rotaxanos não são espécies topologicamente conectadas, uma vez que teoricamente se pode retirar o componente linear de dentro do anel. Porém, tal não é possível na prática, uma vez que o impedimento estereoquímico dos terminais assim o impossibilita. Dependendo da natureza dos componentes constituintes do rotaxano, é possível uma série de movimentos relativos, o que confere as estas estruturas diversas propriedades. Um tipo de estrutura intimamente relacionada com o rotaxano é o pseudorotaxano (Figura I-11c). Tratam-se, na verdade, de estruturas em tudo análogas aos rotaxanos, mas cujo componente linear não possui uma, ou ambas, extremidades volumosas, e cuja permanência dentro do anel se deve à existência de interações supramoleculares entre ambos. A nomenclatura de (pseudo)rotaxanos é dada por $[n]$ -(pseudo)rotaxano, onde n designa o número de componentes constituintes do complexo.

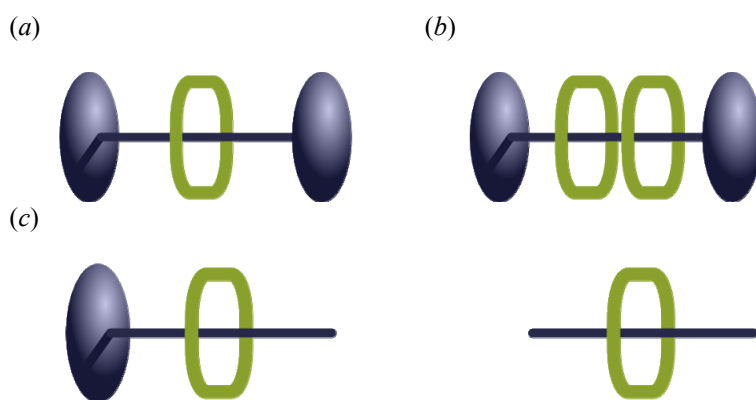


Figura I-11. Esquemas exemplificativos de um (a) [2]-rotaxano, (b) um [3]-rotaxano e (c) dois [2]-pseudorotaxanos.

³ Existem outras classes de estruturas entrelaçadas, tais como os *nós* e as *redes poliméricas interpenetradas*. A sua apresentação não será, porém, aqui efectuada, uma vez que fica fora do âmbito desta teste. Uma breve exposição dos rotaxanos e catenanos será efectuada, dado tratarem-se de objecto de estudo nos capítulos seguintes.

⁴ Uma analogia da vida real consiste em ter uma linha inserida numa agulha, com nós em ambas as extremidades. A linha pode-se movimentar relativamente ao anel, mas não pode ser retirada sem que um dos nós terminais seja desfeito.

A síntese assistida de rotaxanos pode ser efectuada recorrendo a uma de quatro metodologias fundamentais^[29]:

- ‘*Threading*’ – processo segundo o qual o componente linear (‘*axel*’) é feito passar pelo macrociclo e posteriormente adicionado de grupos bloqueadores às extremidades, impedindo a destruição do rotaxano. Note-se que antes da adição de ambos os blocos terminais está-se em presença de um pseudorotaxano.
- ‘*Trapping*’ – processo que utiliza um componente linear previamente funcionalizado numa das extremidades com um grupo bloqueador. Após colocação do macrociclo é necessário apenas funcionalizar a extremidade livre.
- ‘*Clipping*’ – processo que emprega um componente linear já funcionalizado em ambas as extremidades. Neste caso, a formação do rotaxano dá-se por ciclização do macrociclo em torno do componente linear.
- ‘*Slipping*’ – processo segundo o qual o macrociclo é forçado a passar por um dos terminais bloqueadores do componente linear, previamente funcionalizado em ambas as extremidades. Trata-se de um processo apenas utilizável em alguns casos e a elevadas temperaturas.

Nos capítulos §5 e §6 são estudados um pseudorotaxano e um rotaxano, respectivamente, montados segundo a metodologia *threading*.

1.4.2.2 Catenanos

Os catenanos (Figura I-12) são estruturas em que um ou mais anéis se encontram entrelaçados num outro⁵, numa configuração que se assemelha aos elos de uma corrente^[32]. Ao contrário dos anteriores, são verdadeiras estruturas topologicamente conectadas, uma vez que a separação dos anéis que o constituem pressupõe a quebra de uma ligação química. O termo catenano deriva do latim *catena* que significa cadeado. A sua nomenclatura resume-se a *m-crossing-[n]-catenano*, em que *m* é o número de vezes que um anel cruza um outro, e *n* é o número de anéis que formam o catenano⁶. Determinados tipos de catenanos possuem uma denominação própria, tais como os 2-*crossing*-[5]-catenano vulgarmente conhecidos por *olimpiadanos*, devido à sua conotação com o símbolo Olímpico.

⁵ Um catenano pode ser visto como os anéis metálicos entrelaçados de um ilusionista.

⁶ Nesta tese apenas são estudados 2-*crossing*-[2]-catenanos, que vulgarmente se denominam apenas de [2]catenanos ou simplesmente catenano.

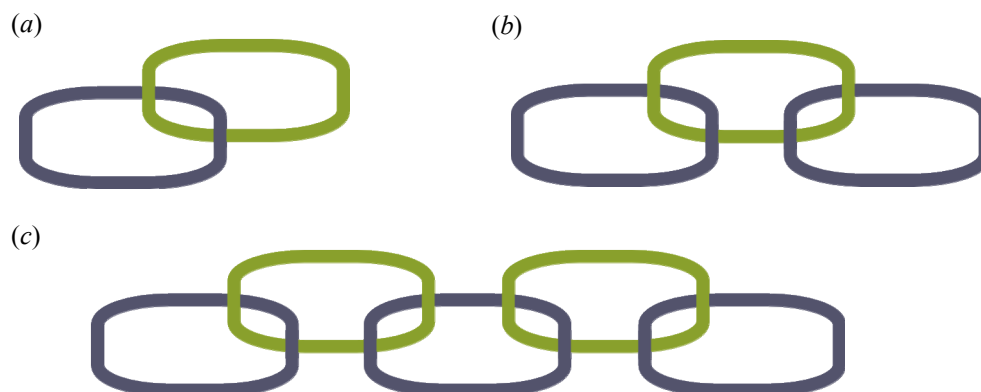


Figura I-12. Esquemas de (a) 2-crossing-[2]-catenano, (b) 2-crossing-[3]-catenano e (c) 2-crossing-[5]-catenano (também conhecidos por olimpíadanos).

A construção assistida de catenanos pode ser efectuada recorrendo a diferentes agentes para actuarem como molde, tais como catiões metálicos, aniões, ou mesmo interacções complementares entre constituintes. Grande parte dos catenanos reportados na literatura assentam na utilização de catiões metálicos como molde. Porém, recentemente a atenção tem-se virado para o uso de aniões para esse efeito, sendo que os resultados obtidos são encorajadores. Nos capítulos §2, §3 e §4 são estudados diversos catenanos montados por aniões.

1.4.3 Associações entre receptores e pares iónicos

No design de receptores sintéticos, a atenção tem sido dada, até à data, essencialmente ao reconhecimento selectivo de catiões ou aniões. Tal pode ser alcançado através da consideração simultânea e cuidada do tamanho, geometria e propriedades de solvatação do substrato iónico durante o design do receptor. Este paradigma negligencia implicitamente o papel desempenhado pelos contra-íons no controlo da força e selectividade do processo de reconhecimento, pelo que uma forma convencional de ultrapassar este problema é tornar o contra-íão não-coordenante.

Um paradigma alternativo de reconhecimento iónico consiste em o receptor se associar simultaneamente ao catião e ao anião (par iónico). Esta abordagem apresenta benefícios adicionais à demais, ao tornar o complexo receptor-par iónico electricamente neutro, que se pode revelar vantajoso em termos de solubilização, extracção, detecção e aplicação em transporte membranar de substratos. Presentemente, esta estratégia assenta em duas categorias de receptores: cascata e heteroditópica. A primeira (Figura I-13a) utiliza o reconhecimento de dois íons com carga de sinal igual para mediar o aprisionamento do contra-íão entre os dois sítios de ligação^[45-48]. A segunda

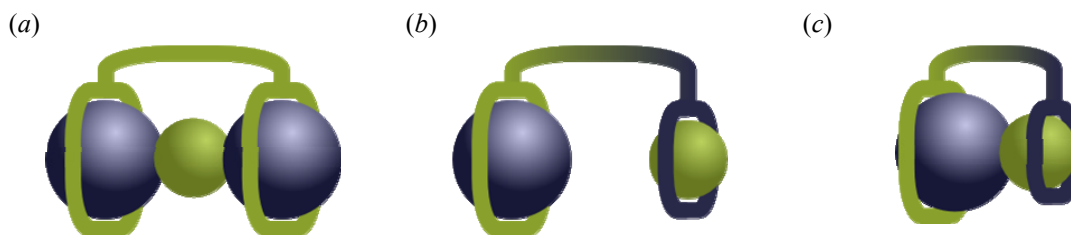


Figura I-13. Reconhecimento simultâneo de aniões e catiões (esferas azul e verde) por um receptor (a) cascata, (b) heteroditópico e (c) heteroditópico de contacto.

(Figura I-13b) emprega a incorporação de sítios de ligação distintos para o anião e catião no mesmo receptor, permitindo o reconhecimento simultâneo de ambos os tipos de iões^[49-55]; curiosamente, e na generalidade dos casos, os receptores heteroditópicos apresentam um comportamento cooperativo na medida em que a ligação inicial de um ião induz a associação do outro. Na verdade, e em algumas situações, é necessária a ligação inicial de um ião que origina uma alteração conformacional do receptor e torna acessível, o outrora inacessível, sítio de ligação do restante ião^[29].

O design de receptores heteroditópicos baseia-se frequentemente na separação espacial do anião e do catião, o que implica uma penalização em termos de energia electrostática. Para circunscrever este problema, é desejável coordenar o par iónico num modo que permita que ambos os iões estejam em contacto (Figura I-13c). Este requerimento coloca restrições severas no design do receptor, pelo que tais sistemas são raros, embora Smith *et al.*^[56-58] e Rissanen *et al.*^[59] tenham demonstrado recentemente as vantagens desta abordagem.

No capítulo §7 são amplamente estudados três receptores heteroditópicos de contacto, derivados de calix[4]diquinona, no reconhecimento de pares iónicos, enquanto que no capítulo §8 é avaliada a capacidade de um deles para assistir a migração do par KCl através de uma interface água-clorofórmio.

1.5 Considerações finais

A natureza das interacções dominantes em estruturas supramoleculares é, sem dúvida, distinta e diversificada. Os factores a ter em conta durante o desenvolvimento de um receptor específico para um determinado substrato são diversos e devem ser avaliados de forma integrada. Simultaneamente, a imaginação, em paralelo com a inspiração na natureza, abrem inúmeras portas para o desenvolvimento de novas estruturas, pelo que, em química supramolecular, o céu é o limite. Nesta área, a modelação molecular pode desempenhar um papel importantíssimo como ferramenta no desenvolvimento de novos receptores, e na compreensão dos fenómenos moleculares por detrás das associações receptor/substrato.

Ficam aqui algumas noções introdutórias e essenciais à compreensão dos seguintes capítulos. Uma discussão mais pormenorizada é possível, embora saia do âmbito deste capítulo cujo objectivo é, naturalmente, introduzir o leitor nos fundamentos teóricos relacionados com o tema desta tese.

O trabalho a seguir relatado encontra-se dividido em sete capítulos de acordo com a seguinte disposição:

Capítulo §2 – Estudo de dois [2]catenanos montados por aniões cloreto e dos complexos supramoleculares formados entre estes e os aniões acetato, dihidrogenofosfato e cloreto em solução equimolar de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. O estudo contempla ainda os complexos formados entre os aniões referidos e o precursor do [2]catenano menor.

Capítulo §3 – Estudo da aplicação pioneira de aniões sulfato na montagem assistida de um [2]catenano derivado de bis-piridina nicotinamida. É ainda averiguada a capacidade deste [2]catenano para reconhecer selectivamente o anião que lhe serviu de molde em detrimento de aniões cloreto e acetato. O trabalho encontra-se publicado em:

Buqing Huang, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Paul D. Beer, *Sulfate anion-templated assembly of a [2]catenane*, *Chem. Commun.*, **2008**, 4610-4612.

*Capítulo §4 – Estudo do movimento de circum-rotação num [2]catenano derivado de unidades fenol e uma piridina, induzido e inibido por aniões. O catenano em causa constitui uma *máquina molecular* activada por aniões que podem ser cloreto ou o fenolato proveniente da desprotonação em meio básico da unidade fenol. Deste estudo resultou a publicação:*

Ka-Yuen Ng, Vítor Félix, Sérgio M. Santos, Nicholas H. Rees, Paul D. Beer, *Anion induced and inhibited circumrotation of a [2]catenane*, *Chem. Commun.*, **2008**, 1281-1283.

Capítulo §5 – Modelação da montagem pioneira de um pseudorotaxano electricamente neutro pelo anião sulfato. Este complexo supramolecular incorpora um macrociclo derivado de uma unidade isoftalamida e um eixo constituído por um indolocarbazol. O último apresenta elevada capacidade para estabelecer ligações de hidrogénio fortes com o anião sulfato, através dos seus dois grupos pirrol pré-organizados. O trabalho encontra-se publicado em:

Michal J. Chmielewski, Liyun Zhao, Asha Brown, David Curiel, Mark R. Sambrook, Amber L. Thompson, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Jason J. Davis, Paul D. Beer, *Sulfate anion templation of a neutral pseudorotaxane assembly using a indolocarbazole threading component*, *Chem. Commun.*, **2008**, 3154-3156.

Capítulo §6 – Neste capítulo é estudado o reconhecimento de aniões cloreto, brometo, iodeto e nitrato por um [2]rotaxano formado por um indolocarbazol. Daqui resultou a publicação:

Asha Brown, Kathleen M. Mullen, Jay Ryu, Michal J. Chmielewski, Sérgio M. Santos, Vítor Félix, Amber L. Thompson, John E. Warren, Sofia I. Pascu, Paul D. Beer, *Interlocked host anion recognition by a indolocarbazole-containing [2]rotaxane*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (13), 4937-4952.

Capítulo §7 – Aplicação intensiva de integração termodinâmica por dinâmica molecular ao reconhecimento de pares iónicos, formados por catiões amónio e alcalinos e aniões halogéneo, por receptores heteroditópicos de contacto do tipo calix[4]diquinona. O trabalho está publicado em:

Michael D. Lankshear, Ian M. Dudley, Kar-Man Chan, Andrew R. Cowley, Sergio M. Santos, Vítor Félix, Paul D. Beer, *Cooperative AND Ion-Pair Recognition by Heteroditopic Calix[4]diquinone*, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 2248-2263.

Capítulo §8 – Estudo da migração assistida, por um receptor heteroditópico de contacto do tipo calix[4]diquinona, do par iónico KCl através da interface água-clorofórmio.

Ao longo dos capítulos seguintes encontram-se menções a dados determinados por via experimental (constantes de associação, estruturas de raios-X, ...). Esses dados provêm da colaboração com Paul D. Beer da Universidade de Oxford, não tendo sido, portanto, determinados por mim. A nomenclatura utilizada para os vários compostos ao longo dos diversos capítulos vai de encontro à utilizada nas publicações correspondentes.

1.6 Referências

- [1] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 2nd Edition, Wiley, Chichester, West Sussex, England, **2004**.
- [2] R. G. Mortimer, *Mathematics for physical chemistry*, 3rd Edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam, **2005**.
- [3] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 5179.
- [4] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [5] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1157.
- [6] J. M. Wang, P. Cieplak, P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **2000**, *21*, 1049.
- [7] A. R. Leach, *Molecular modelling: principles and applications*, 2nd Edition, Prentice Hall, Harlow, England, **2001**.
- [8] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 10089.
- [9] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, *23*, 327.
- [10] S. Miyamoto, P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **1992**, *13*, 952.
- [11] B. Hess, H. Bekker, H. J. C. Berendsen, J. G. E. M. Fraaije, *Journal of Computational Chemistry* **1997**, *18*, 1463.
- [12] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 10269.
- [13] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9620.
- [14] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin, **2007**.
- [15] W. Greiner, L. Neise, H. Stocker, *Thermodynamics and statistical mechanics*, Springer-Verlag, New York, **1995**.

- [16] P. W. Atkins, J. De Paula, *Atkins' Physical chemistry*, 7th Edition, Oxford University Press, Oxford, **2002**.
- [17] R. G. Mortimer, *Physical chemistry*, 3rd Edition, Academic Press, Amsterdam, **2008**.
- [18] J. G. Kirkwood, *Journal of Chemical Physics* **1935**, 3, 300.
- [19] J. G. Kirkwood, *Chemical Reviews* **1936**, 19, 275.
- [20] J. G. Kirkwood, E. Monroe, *Journal of Chemical Physics* **1941**, 9, 514.
- [21] R. W. Zwanzig, *Journal of Chemical Physics* **1954**, 22, 1420.
- [22] R. W. Zwanzig, *Journal of Chemical Physics* **1955**, 23, 1915.
- [23] P. Kollman, *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **1989**, 197, 135.
- [24] O. M. Becker, *Computational biochemistry and biophysics*, M. Dekker, New York, **2001**.
- [25] Y. Q. Deng, B. Roux, *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, 113, 2234.
- [26] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*, 2nd Edition, Academic Press, San Diego, **2002**.
- [27] B. Roux, *Computer Physics Communications* **1995**, 91, 275.
- [28] C. Peter, C. Oostenbrink, A. van Dorp, W. F. van Gunsteren, *Journal of Chemical Physics* **2004**, 120, 2652.
- [29] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, John Wiley, Chichester, England, **2007**.
- [30] NobelPrize.org, *Vol. 2009*, **2009**.
- [31] J. M. Lehn, *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1988**, 27, 89.
- [32] J. L. Atwood, J. W. Steed, *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, M. Dekker, Taylor & Francis, New York, **2004**.
- [33] J.-M. Lehn, *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [34] D. J. Cram, *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1986**, 25, 1039.
- [35] R. D. Hancock, *Journal of Chemical Education* **1992**, 69, 615.
- [36] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Supramolecular Chemistry* **1996**, 6, 401.
- [37] R. D. Hancock, P. W. Wade, M. P. Ngwenya, A. S. Desousa, K. V. Damu, *Inorganic Chemistry* **1990**, 29, 1968.
- [38] R. McGregor, Milicevi.B, *Nature* **1966**, 211, 523.
- [39] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular chemistry of anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [40] J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion receptor chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2006**.
- [41] J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular catenanes, rotaxanes, and knots: a journey through the world of molecular topology*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

- [42] S. R. Bayly, T. M. Gray, M. J. Chmielewski, J. J. Davis, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2007**, 2234.
- [43] D. Curiel, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2005**, 1909.
- [44] J. A. Wisner, P. D. Beer, M. G. B. Drew, M. R. Sambrook, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 12469.
- [45] L. Fabbrizzi, I. Faravelli, G. Francese, M. Licchelli, A. Perotti, A. Taglietti, *Chemical Communications* **1998**, 971.
- [46] V. Amendola, L. Fabbrizzi, C. Mangano, P. Pallavicini, A. Poggi, A. Taglietti, *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, 219, 821.
- [47] T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi, S. Akine, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 5507.
- [48] J. Comarmond, P. Plumere, J. M. Lehn, Y. Agnus, R. Louis, R. Weiss, O. Kahn, I. Morgensternbadau, *Journal of the American Chemical Society* **1982**, 104, 6330.
- [49] R. Custelcean, L. H. Delmau, B. A. Moyer, J. L. Sessler, W. S. Cho, D. Gross, G. W. Bates, S. J. Brooks, M. E. Light, P. A. Gale, *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, 44, 2537.
- [50] J. C. Gong, B. C. Gibb, *Chemical Communications* **2005**, 1393.
- [51] F. Oton, A. Tarraga, A. Espinosa, M. D. Velasco, P. Molina, *Dalton Transactions* **2006**, 3685.
- [52] P. R. A. Webber, P. D. Beer, *Dalton Transactions* **2003**, 2249.
- [53] A. Mele, P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 14972.
- [54] A. J. Evans, P. D. Beer, *Dalton Transactions* **2003**, 4451.
- [55] J. B. Cooper, M. G. B. Drew, P. D. Beer, *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions* **2000**, 2721.
- [56] J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 5847.
- [57] J. M. Mahoney, G. U. Nawaratna, A. M. Beatty, P. J. Duggan, B. D. Smith, *Inorganic Chemistry* **2004**, 43, 5902.
- [58] J. M. Mahoney, K. A. Stucker, H. Jiang, I. Carmichael, N. R. Brinkmann, A. M. Beatty, B. C. Noll, B. D. Smith, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 2922.
- [59] M. Cametti, M. Nissinen, A. D. Cort, L. Mandolini, K. Rissanen, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 3831.

2 Capítulo

*[2]CATENANOS, E SEUS PRECURSORES, NO RECONHECIMENTO DE
ANIÕES CLORETO, ACETATO E DIHIDROGENOFOSFATO*

CONTEÚDO

2.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	41
2.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	44
2.2.1. <i>Parametrização</i>	44
2.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	45
2.2.3. <i>Análise conformacional</i>	47
2.2.3.1. Precursor 1⁺	47
2.2.3.2. [2]Catenanos 7²⁺ e 8²⁺	49
2.2.4. <i>Simulações em solução</i>	51
2.3. CONCLUSÃO	56
2.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	58
2.4.1. <i>Potencial electrostático (Figuras II-4 e II-5)</i>	59
2.5. REFERÊNCIAS	60

Resumo

O uso de aniões na síntese assistida de estruturas supramoleculares entrelaçadas do tipo [2]catenano constitui uma área da química supramolecular em franco crescimento e desenvolvimento. Neste capítulo são apresentados os estudos computacionais de mecânica e dinâmica molecular realizados no sentido de avaliar as características estruturais e funcionais das espécies envolvidas na construção de dois casos específicos de [2]catenanos. São ainda estudadas as associações destes, e de um dos seus precursores, a aniões cloreto, dihidrogenofosfato e acetato. Os resultados teóricos obtidos são inteiramente corroborados pelas evidências experimentais, validando assim a aplicação dos métodos de mecânica e dinâmica molecular no estudo destas estruturas supramoleculares entrelaçadas.

2.1 Contextualização

Neste capítulo são estudadas as propriedades estruturais de dois [2]catenanos moldados por aniões cloreto^[1] e dos complexos supramoleculares formados entre estes e os aniões cloreto, dihidrogenofosfato e acetato. Os estudos apresentados baseiam-se em métodos de mecânica e dinâmica molecular em fase gasosa e em solução.

Os dois [2]catenanos em causa foram construídos a partir dos precursores **1**⁺ e **2**⁺ (Figura II-1), concebidos de forma a poderem estabelecer interações supramoleculares complementares entre si. Cada unidade precursora fornece dois grupos funcionais amida capazes de formarem ligações de hidrogénio com um anião, através dos seus dadores N–H. A localização destes permite a formação de uma associação supramolecular ortogonal entre dois precursores em torno de um anião cloreto. Paralelamente, uma unidade piridínica, deficiente em electrões, foi utilizada de modo a intercalar com os anéis ricos em electrões das duas hidroquinonas do precursor complementar. Uma estabilização adicional é ainda conseguida através da formação de ligações de hidrogénio entre os protões N⁺–CH₃ do grupo metilo, fracamente ácidos, e os oxigénios das cadeias poliéter. Na Figura II-1, além da representação das estruturas dos precursores **1**⁺(X[–]) e **2**⁺(X[–]), são evidenciados os grupos responsáveis pelo estabelecimento das interações supramoleculares complementares atrás referidas.

Experimentalmente, foi verificado que a adição equimolar do precursor **1**⁺(Cl[–]) ao precursor **1**⁺(PF₆[–]), em CH₂Cl₂, origina um novo complexo no qual as cadeias de **1**⁺ se entrelaçam em torno do anião cloreto em consequência das ligações de hidrogénio formadas entre o cloreto e os hidrogénios dos grupos amida de ambas as cadeias. Um complexo análogo é encontrado quando se

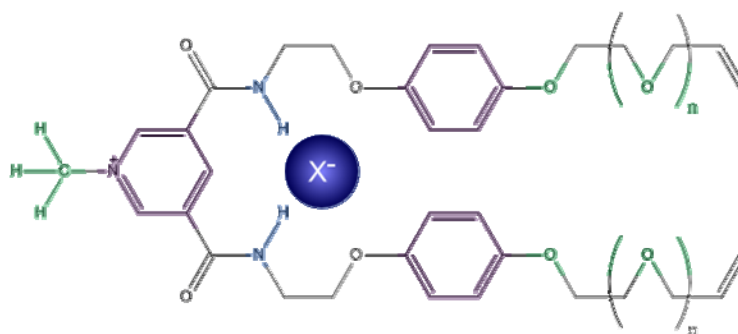


Figura II-1. Estrutura dos precursores **1**⁺ ($n = 1$) e **2**⁺ ($n = 2$), evidenciando-se (sombreado com igual cor) os locais responsáveis pela complementaridade entre interações: *i*) ligações de hidrogénio entre os protões do terminal N⁺–CH₃ e os oxigénios das cadeias poliéter (verde); *ii*) interações π – π entre o anel piridínico e os anéis aromáticos das hidroquinonas (violeta) e *iii*) ligações de hidrogénio entre os protões amídicos e o anião X[–] (azul). Note-se que, à excepção da interacção com o anião, as restantes apenas se dão entre grupos complementares de cadeias distintas.

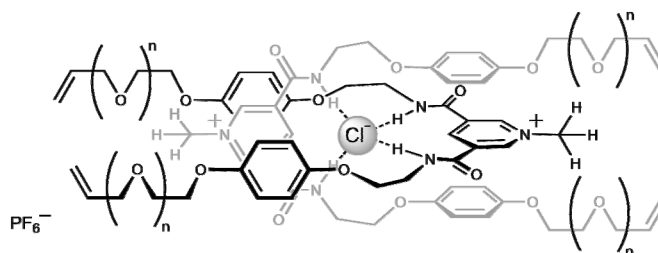


Figura II-2. Estrutura do complexo 2:1 obtido por adição 1:1 de $1^+(\text{Cl}^-)$ a $1^+(\text{PF}_6^-)$ ($n = 1$) e $2^+(\text{Cl}^-)$ a $2^+(\text{PF}_6^-)$ ($n = 2$), em CH_2Cl_2 . O anião cloreto encontra-se rodeado pelas duas cadeias precursoras que estabelecem, através dos seus grupos amida, quatro ligações de hidrogénio (tracejado) numa geometria tetraédrica, enquanto que os anéis piridínicos encontram-se ladeados complementarmente pelas hidroquinonas da cadeia oposta através de empilhamento- π , mantendo assim as cadeias numa disposição ortogonal entre si.

procede à adição equimolar de $2^+(\text{Cl}^-)$ a $2^+(\text{PF}_6^-)$. Os complexos resultantes são representados esquematicamente na Figura II-2.

Partindo dos complexos 2:1 formados a partir dos precursores 1^+ e 2^+ (Figura II-2), e por agitação, em CH_2Cl_2 , na presença do catalizador de *Grubbs* de 1ª geração, foram obtidos os [2]catenanos $7^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$ e $8^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$, respectivamente (Figura II-3). A caracterização estrutural por ^1H -RMN e difracção de raios-X de cristal único mostrou que ambos $7^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$ e $8^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$ se encontram, na verdade, catenados, estando o ião cloreto inserido na cavidade de ligação definida pelos quatro grupos amida e estabelecendo ligações de hidrogénio com os protões destes. Em ambos os catenanos, os anéis piridínicos encontram-se ladeados pelas hidroquinonas do macrociclo complementar, numa disposição consistente com o empilhamento- π face-face. Por outro lado, os protões ligeiramente ácidos do grupo metilo da unidade piridínica estabelecem pontes de hidrogénio com os oxigénios das cadeias poliéter do macrociclo vizinho. Globalmente, e dada a arquitectura e complementaridade das interacções supramoleculares em causa em ambos os catenanos, os macrociclos que os constituem dispõem-se perpendicularmente relativamente um ao

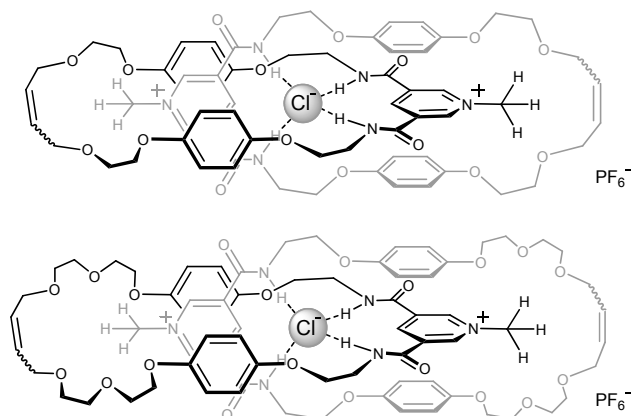


Figura II-3. Estrutura dos [2]catenanos $7^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$, em cima, e $8^{2+}(\text{Cl}^-)(\text{PF}_6^-)$, em baixo.

Tabela II-1. Constantes de associação (K_{assoc}) do precursor 1^+ e dos catenanos 7^{2+} e 8^{2+} aos aniões cloreto, dihidrogenofosfato e acetato, determinadas por titulações ^1H -RMN em 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ a 298 K^[1].

	$K_{assoc} / \text{M}^{-1 \text{ a)}}$		
	Cl^-	H_2PO_4^-	OAc^-
1^+	230	1360	1500
7^{2+}	$> 10^4$	1240	160
8^{2+}	4320	—	—

a) Erros < 10%.

outro, criando uma cavidade de ligação tetraédrica pré-organizada para o estabelecimento de interações ligantes com aniões.

No sentido de determinar as constantes de associação (K_{assoc}) do precursor 1^+ e dos catenanos 7^{2+} e 8^{2+} aos aniões cloreto, acetato e dihidrogenofosfato, foram realizadas titulações ^1H -RMN (em 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) por adição do respectivo anião na forma de sal de tetrabutilamónio (TBA). As constantes determinadas são apresentadas na Tabela II-1, tendo sido verificado que a associação receptor-anião ocorre na proporção estequiométrica de 1:1.

Os aniões mais básicos, acetato e dihidrogenofosfato, são os que apresentam maiores constantes de associação ao precursor acíclico 1^+ . No entanto, esta tendência é invertida após catenação, sugerindo que a formação da cavidade de ligação leva a um aumento significativo da força e selectividade de ligação ao anião cloreto, pelo que a associação a Cl^- é a que apresenta, para ambos os catenanos, maior constante de associação. Estes resultados mostram que a catenação moldada pelo cloreto favorece, depois de formados, a associação dos catenanos ao anião que lhes serviu de molde, dado que as cavidades de associação adquiriram a complementaridade adequada durante o processo de moldagem. Por outro lado, a preferência do cloreto pelo catenano 7^{2+} , em detrimento do 8^{2+} , implica uma maior adequação estrutural do catenano mais pequeno ao encapsulamento do anião, o que pode ser explicado a partir da maior pré-organização do sítio de ligação apresentado pelo catenano 7^{2+} .

As simulações de mecânica e dinâmica molecular que de seguida se apresentam procuram fornecer uma visão mais aprofundada dos factores por detrás das diferentes selectividades apresentadas pelos receptores 1^+ , 7^{2+} e 8^{2+} face aos três aniões considerados. Trata-se de uma abordagem inteiramente baseada numa análise de diversos parâmetros estruturais dos diversos complexos ao longo de vários nanossegundos de dinâmica molecular em solução, e que ordena qualitativamente a estabilidade destes, sem que tenha sido calculada explicitamente uma constante/energia livre de associação. Os resultados obtidos mostram-se de acordo com as constantes de associação apresentadas na Tabela II-1.

2.2 Simulações de mecânica e dinâmica molecular

2.2.1 Parametrização

A parametrização dos catenanos 7^{2+} e 8^{2+} foi realizada a partir da parametrização individual dos macrociclos que os constituem. Dado que em cada catenano os dois macrociclos são iguais, procedeu-se apenas à parametrização de dois deles (um para cada catenano). Tem-se, portanto, que foram parametrizadas três entidades distintas: o precursor 1^+ , um macrociclo constituinte do catenano 7^{2+} e um macrociclo do catenano 8^{2+} . Procedeu-se ainda à parametrização dos iões dihidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$), acetato (OAc^-), hexafluorofosfato (PF_6^-) e tetrabutylamónio (TBA^+). Ambos os contra-íões PF_6^- e TBA^+ foram usados, à semelhança do que aconteceu experimentalmente, para alcançar a electroneutralidade dos sistemas, sendo que a sua utilização se prendeu com a necessidade de avaliar a sua influência nas propriedades dos complexos em causa.

A parametrização completa das espécies acima mencionadas foi dividida em dois estágios: *i*) cálculo de cargas atómicas parciais e *ii*) atribuição de *atom types*. O cálculo das cargas atómicas parciais de cada espécie foi efectuado recorrendo à metodologia RESP^[2, 3], tendo por base o potencial electrostático quântico obtido, com o programa Gaussian03^[4], de acordo com o seguinte procedimento:

- i*) A energia potencial associada à geometria de uma estrutura inicial de cada espécie foi minimizada (optimização da geometria) por mecânica quântica ao nível B3LYP/6-31G*;
- ii*) A função de onda associada à estrutura minimizada então obtida foi recalculada, desta feita, usando a aproximação de Hartree-Fock e a base 6-31G* (HF/6-31G*);
- iii*) Usando a nova função de onda obtida em *ii*) e o mesmo nível de teoria, calculou-se o potencial electrostático para pontos no espaço em torno da estrutura obtida em *i*).

A passagem do potencial electrostático para cargas atómicas parciais foi realizada por intermédio do programa *antechamber*^[5] que, além de outros, faz interface directamente com o programa *resp*^[2], responsável pelo ajuste das cargas parciais ao potencial electrostático. Na verdade, o antechamber consiste num conjunto de programas que, além do já mencionado, permite:

- i*) o reconhecimento de *atom types*; *ii*) o reconhecimento de tipos de ligação; *iii*) a determinação de equivalência química entre átomos; *iv*) a criação de topologias de resíduos e *v*) a averiguação de parâmetros do campo de força em falta para determinada estrutura e a disponibilização de alternativas razoáveis. Assim, a atribuição de *atom types* durante o processo de parametrização das várias espécies poliatómicas foi efectuada com recurso a este programa, com parâmetros retirados do campo de forças GAFF (*General Amber Force Field*)^[6]; o anião cloreto foi descrito de acordo com Blas *et al.*^[7].

A construção dos modelos iniciais dos [2]catenanos 7^{2+} e 8^{2+} foi efectuada a partir da montagem manual dos respectivos macrociclos que os constituem. Por sua vez, os modelos iniciais dos vários complexos envolvendo os aniões Cl^- , H_2PO_4^- e Oac^- foram obtidos através da inserção dos aniões nas cavidades de ligação dos receptores. Por fim, os modelos assim obtidos foram submetidos a uma análise conformacional, com vista à obtenção das co-conformações de menor energia potencial para serem usadas como estruturas de partida nas subseqüentes simulações de dinâmica molecular em solução.

2.2.2 Potencial electrostático

Tendo em conta que a associação dos vários receptores aos diversos aniões será mediada essencialmente por interacções electrostáticas, a análise do potencial electrostático dos primeiros fornecerá as primeiras indicações quanto à localização dos locais de ligação dos aniões. A breve análise que se segue diz respeito apenas ao catenano 7^{2+} , embora uma análise inteiramente análoga seja possível o catenano 8^{2+} .

Na Figura II-4 encontra-se representado, ao longo da superfície molecular, o potencial electrostático originado pelas cargas atómicas parciais *resp* de um dos macrociclos constituintes do catenano 7^{2+} , em CH_2Cl_2 (solvente onde se deu a construção do catenano). Como se pode verificar, a unidade piridínica é responsável por uma densidade de carga positiva, ao contrário do que acontece com as duas hidroquinonas e cadeia poliéter, que originam uma densidade de carga negativa localizada, essencialmente, no interior do macrociclo. Por outro lado, os protões amídicos produzem um potencial positivo localizado em seu redor. A complementaridade dos locais com potenciais de sinal oposto vai totalmente de encontro ao esquematicamente representado na Figura II-1, pelo que a associação de duas cadeias iguais intercaladas, sob a forma de catenano, minimizará a energia electrostática de ambas, tal como é mostrado na imagem de cima da Figura II-5. Aí, observa-se uma diminuição considerável dos locais de potencial negativo devido, sobretudo, ao ensanduichamento dos anéis piridínicos pelas hidroquinonas, e ao estabelecimento de ligações de hidrogénio fracas entre os protões dos grupos metilo e os oxigénios da cadeia poliéter. Uma particularidade de maior importância, não visível na imagem de cima mas evidenciado no corte apresentado na imagem inferior da Figura II-5, concerne a existência de um local de elevado potencial electrostático localizado em torno dos protões amídicos. A sua forma e potencial indicam tratar-se de um local privilegiado para acomodar um anião de pequeno volume através do

estabelecimento de interacções supramoleculares, nomeadamente ligações de hidrogénio aos protões amídicos.

Esta breve análise mostra a existência, nos catenanos, de uma cavidade de ligação com um potencial electrostático positivo ideal para a associação de um anião pequeno. Quer no macrociclo isolado, quer no catenano, verifica-se que os protões amídicos são os principais responsáveis pelo potencial electrostático positivo que se faz sentir em seu redor, mostrando que serão estes os principais mediadores (através de ligações de hidrogénio) da associação ao anião. Tendo por base esta análise, a construção dos modelos iniciais dos diversos complexos usados na análise conformacional seguinte pode ser realizada por inserção directa dos aniões nas cavidades de ligação definidas pelos protões amídicos de 1^+ , 7^{2+} e 8^{2+} .

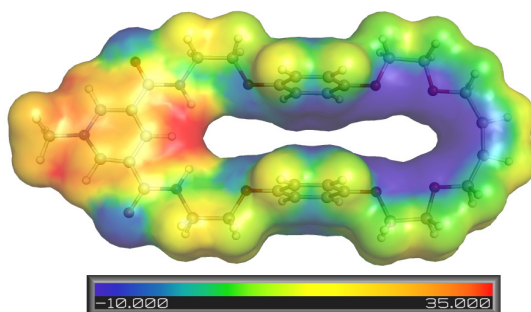


Figura II-4. Potencial electrostático ao longo da superfície molecular (em unidades de $k_B T/e$) de um dos macrociclos constituintes do catenano 7^{2+} , numa conformação *ideal*.

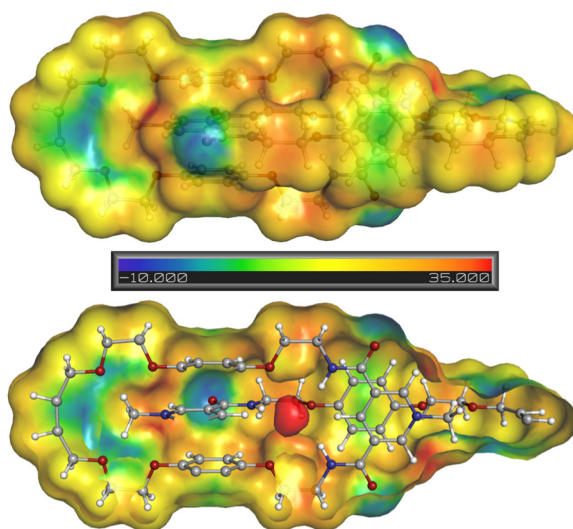


Figura II-5. Representação do potencial electrostático ao longo da superfície molecular (em unidades de $k_B T/e$) do catenano 7^{2+} (cima) e corte paralelo ao plano onde se evidencia o elevado potencial positivo sentido na cavidade de ligação (baixo). Note-se que a escala de cores é igual ao da Figura II-4. Carbonos, oxigénios, azotos e hidrogénios representados por esferas cinzentas, vermelhas, azuis e brancas, respectivamente.

2.2.3 Análise conformacional

Com vista à obtenção das co-conformações de menor energia para uso nas simulações subsequentes em solução, procedeu-se a uma análise conformacional das espécies $1^+(X)$, $7^{2+}(X)$ e $8^{2+}(X)$ ($X = \text{Cl}^-$, H_2PO_4^- e OAc^-) em fase gasosa. Para tal, os modelos iniciais dos complexos foram aquecidos, por dinâmica molecular em fase gasosa, a 2000K e submetidos a 2 ns de dinâmica molecular à mesma temperatura, tendo-se recolhido 20000 estruturas em intervalos regulares. Estas foram de seguida minimizadas por mecânica molecular através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de $0.0001 \text{ kcal mol}^{-1}$ fosse alcançado*. O objectivo deste procedimento consiste em assegurar (ou assim se espera!) que pelo menos uma das 20000 estruturas geradas fique aprisionada no mínimo global da hiper-superfície de energia potencial durante o processo de minimização, revelando assim a co-conformação de menor energia do complexo em causa. Segue-se a descrição detalhada das co-conformações obtidas para cada complexo.

2.2.3.1 Precursor 1^+

As duas co-conformações de menor energia obtidas para o precursor $1^+(\text{Cl}^-)$ (Figura II-6) diferem, em termos energéticos, em apenas $0.12 \text{ kcal mol}^{-1}$. Embora à temperatura ambiente esta diferença se possa considerar negligenciável, o mesmo não se passa com as diferenças entre características estruturais que também se verificam. De notar, a posição relativa dos grupos amida e o local de associação do anião ao precursor. Na co-conformação de menor energia, denominada de $1a^+(\text{Cl}^-)$, observa-se uma disposição *anti* dos grupos amida (grupos N–H apontando sentidos

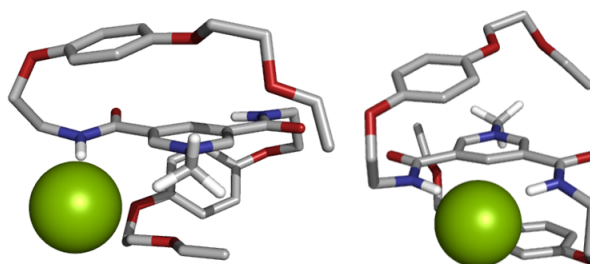


Figura II-6. Representação gráfica das co-conformações de menor energia obtidas para a associação do anião cloreto (esfera) ao precursor 1^+ : $1a^+(\text{Cl}^-)$ (esquerda, $E_{pot} = 0.00 \text{ kcal mol}^{-1}$) e $1b^+(\text{Cl}^-)$ (direita, $E_{pot} = 0.12 \text{ kcal mol}^{-1}$). Código de cores: carbono/cinza; oxigénio/vermelho; azoto/azul; hidrogénio/branco e cloreto/verde. Por motivos de clareza, apenas os hidrogénios metílicos e amídicos são representados.

* No final do capítulo são apresentadas as condições em que as simulações foram efectuadas.

opostos), estando a associação entre o precursor e o anião a dar-se através de uma ligação de hidrogénio entre o cloreto e grupo N–H de uma amida ($d_{N-H\cdots Cl^-} = 2.21 \text{ \AA}$). Mais ainda, a associação é também mediada pela atracção electrostática que se faz sentir entre o anião e o grupo N^+-CH_3 , positivamente carregado, da unidade piridínica. O enrolamento observado dos dois segmentos poliéter, em torno do anel piridínico, é consistente com a minimização da energia electrostática do conjunto em vácuo, e com a maximização das interações $\pi-\pi$ entre anéis aromáticos. Um enrolamento semelhante é observado para a outra co-conformação obtida, $1b^+(Cl^-)$. No entanto, nessa estrutura a associação entre anião e precursor ocorre através de duas ligação de hidrogénio entre o cloreto e os dois protões N–H dos grupos amidas ($d_{N-H\cdots Cl^-} = 2.22$ e 2.29 \AA) que se apresentam numa disposição *syn* (grupos N–H apontando no mesmo sentido).

Uma descrição análoga à anterior é possível para o complexo envolvendo o precursor e o anião acetato (Figura II-7). Na co-conformação de menor energia, $1a^+(Oac^-)$, o anião associa-se ao precursor através do estabelecimento de uma ligação de hidrogénio entre um dos seus oxigénios e o protão de uma das amidas ($d_{N-H\cdots Oac^-} = 1.79 \text{ \AA}$), que se apresentam numa disposição *anti*. Simultaneamente, o outro oxigénio do anião estabelece uma interacção electrostática atractiva com o azoto da unidade piridínica. Na co-conformação seguinte, $1b^+(Oac^-)$, desfavorecida energeticamente em $0.18 \text{ kcal mol}^{-1}$ relativamente à anterior, as amidas apresentam-se numa

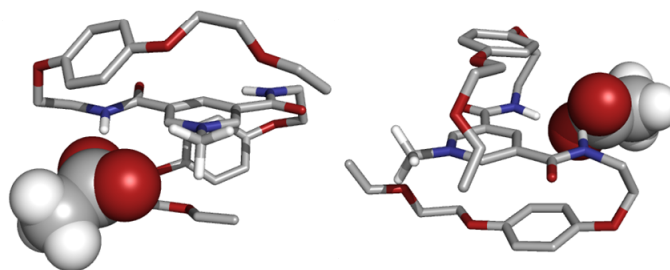


Figura II-7. Co-conformações de menor energia obtidas para a associação do anião acetato (esferas) ao precursor 1^+ : $1a^+(Oac^-)$ (esquerda, $E_{pot} = 0.00 \text{ kcal mol}^{-1}$) e $1b^+(Oac^-)$ (direita, $E_{pot} = 0.18 \text{ kcal mol}^{-1}$). Detalhes iguais aos da Figura II-6.

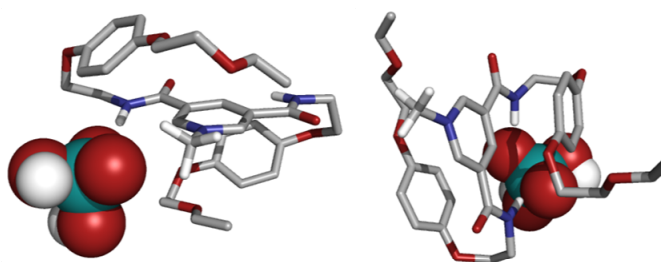


Figura II-8. Co-conformações de menor energia obtidas para a associação do anião dihidrogenofosfato (esferas) ao precursor 1^+ : $1a^+(H_2PO_4^-)$ (esquerda, $E_{pot} = 0.00 \text{ kcal mol}^{-1}$) e $1b^+(H_2PO_4^-)$ (direita, $E_{pot} = 4.60 \text{ kcal mol}^{-1}$). Detalhes iguais aos da Figura II-6 (o fósforo está representado pela cor azul-petróleo).

orientação *syn*, o que permite que a associação ao anião se dê através da formação de duas ligações de hidrogénio entre os oxigénios do acetato e os protões das amidas ($d_{N-H\cdots Oac^-} = 1.80$ e 1.81 Å). Em ambas as conformações verifica-se o enrolamento das cadeias terminais, à semelhança do que acontece com o complexo envolvendo o cloreto.

Embora comparáveis em termos estruturais, as duas co-conformações envolvendo **1**⁺ e o anião dihidrogenofosfato (Figura II-8) diferem substancialmente das acima descritas na diferença energética que as separa. A co-conformação em que a associação é mediada pelos dois grupos amida em orientação *syn*, **1b**⁺(H₂PO₄⁻), é desfavorecida em 4.60 kcal mol⁻¹ relativamente à de menor energia, **1a**⁺(H₂PO₄⁻), onde a associação é mediada por uma das amidas (em orientação *anti*) e pelo azoto positivamente carregado do anel piridínico.

As co-conformações obtidas nesta análise, e em particular as que apresentam os grupos amida numa disposição *syn*, mostram que a associação do precursor aos aniões em fase gasosa se pode dar de acordo com o esperado, onde ambos os protões amídicos do receptor participam em ligações de hidrogénio simultâneas ao anião (Figura II-1). Assim, as co-conformações **1b**⁺(Cl⁻), **1b**⁺(Oac⁻) e **1b**⁺(H₂PO₄⁻) foram as seleccionadas como estruturas de partida para os posteriores estudos em solução.

2.2.3.2 [2]Catenanos **7**²⁺ e **8**²⁺

A descrição das co-conformações de menor energia obtidas para os complexos **7**²⁺(X) e **8**²⁺(X), sendo X um dos três aniões considerados, é semelhante, pelo que será feita em simultâneo para ambos. Mais ainda, e dadas as semelhanças entre as mesmas, apenas são representadas as co-conformações relevantes relativas aos complexos **8**²⁺(X). Uma das primeiras observações a ser feita consiste no facto de todas as co-conformações de menor energia, quer para **7**²⁺(X), quer para **8**²⁺(X), serem *syn* no que se refere à disposição dos grupos amida.

As associações supramoleculares **7**²⁺(Cl⁻) e **8**²⁺(Cl⁻) de menor energia encontradas (ver Figura II-9) apresentam-se com o anião inserido na cavidade de associação do catenano, estabelecendo ligações de hidrogénio com cada um dos protões amídicos com comprimentos de ligação N-H \cdots Cl⁻ variando entre 2.19 e 2.62 Å, no caso do complexo **7**²⁺(Cl⁻), e 2.43 e 2.51 Å, no caso do complexo **8**²⁺(Cl⁻). Simultaneamente, as duas unidades piridínicas apresentam-se numa disposição relativa aproximadamente perpendicular, levando a ângulos interplanares de 87.7° e 72.3° em **7**²⁺(Cl⁻) e **8**²⁺(Cl⁻), respectivamente. Em ambas as espécies, e seguindo de perto as características estruturais das estruturas de raio-X de cristal único^[1], cada anel piridínico encontra-se ensanduichado entre as duas hidroquinonas da cadeia oposta, numa disposição consistente com a

existência de interações aromáticas π - π do tipo face-face[†].

A substituição do anião monoatômico pelo poliatômico acetato, $7^{2+}(\text{Oac}^-)$ e $8^{2+}(\text{Oac}^-)$, leva a uma ligeira distorção da cavidade tetraédrica de forma a acomodar o grupo carboxilato do anião (Figura II-9). Este encontra-se associado aos receptores através de ligações de hidrogénio envolvendo os dois oxigénios carboxílicos do anião e os protões amídicos dos catenanos, com comprimentos de ligação N-H \cdots O a variar entre os 1.74 e 2.86 Å, no caso de $7^{2+}(\text{Oac}^-)$, e entre os 1.84 e os 2.86 Å, no caso de $8^{2+}(\text{Oac}^-)$. Em ambos os complexos, o grupo metilo do acetato localiza-se fora da cavidade de ligação, levando a que, em consequência do maior tamanho do anião, ocorra uma ligeira distorção no empilhamento dos anéis aromáticos relativamente ao encontrado nos complexos com cloreto.

As co-conformações de menor energia envolvendo o anião dihidrogenofosfato, $7^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ e $8^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$, caracterizam-se, à semelhança dos complexos com acetato, pela distorção acentuada da cavidade tetraédrica de modo a poder acomodar o anião (Figura II-9). A associação é mediada por ligações de hidrogénio envolvendo os dois oxigénios não protonados do anião e os hidrogénios das amidas, cujos comprimentos variam entre 1.81 e 2.48 Å, no caso de $7^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$, e 1.87 e 2.67 Å, no caso de $8^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$. Na verdade, e para que a associação se possa dar, ambas as unidades piridínicas são forçadas a afastarem-se em consequência do maior tamanho estérico-electrónico do anião, impedindo o empilhamento- π das unidades aromáticas.

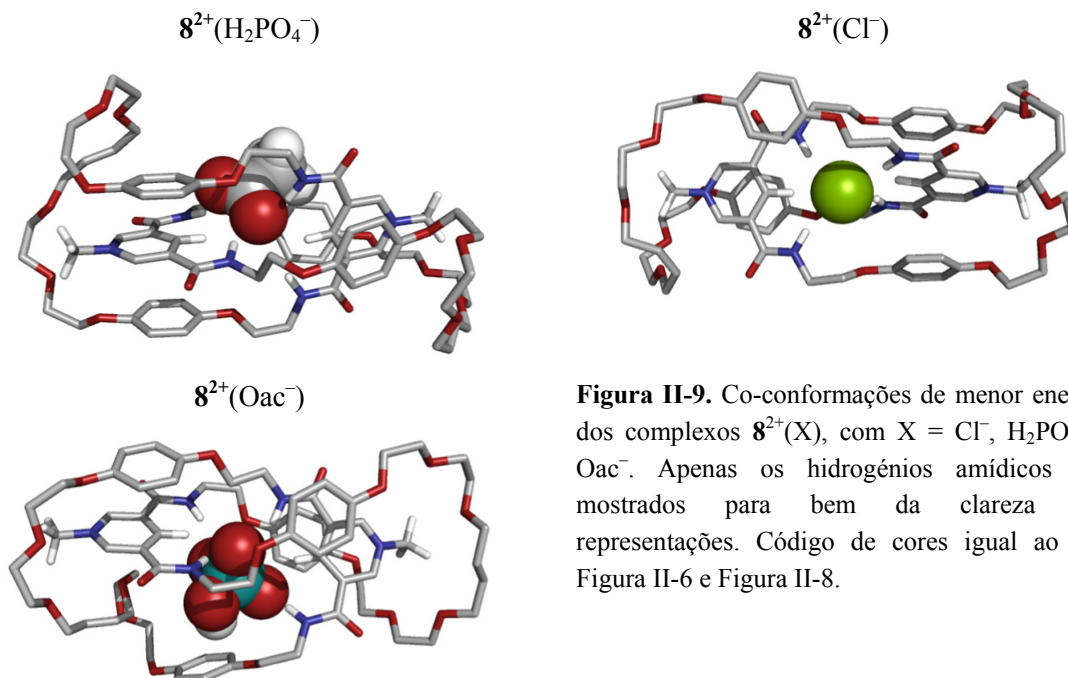


Figura II-9. Co-conformações de menor energia dos complexos $8^{2+}(\text{X})$, com $\text{X} = \text{Cl}^-$, H_2PO_4^- e Oac^- . Apenas os hidrogénios amídicos são mostrados para bem da clareza das representações. Código de cores igual ao das Figura II-6 e Figura II-8.

[†] Embora o funcional de potencial usado não tenha em conta explicitamente interações π - π entre anéis aromáticos, estas são medianamente descritas através do potencial electrostático, o que nos permite, de certa forma, inferir sobre a existência, ou não, deste tipo de interações. Note-se que, até mesmo a nível quântico, este tipo de interações são difíceis de descrever^[8].

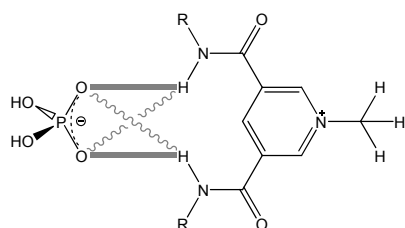
2.2.4 Simulações em solução

Usando as co-conformações atrás apresentadas como estruturas de partida, procedeu-se à análise do comportamento dinâmico em solução dos complexos supramoleculares considerados. Para tal, estas foram imersas em caixas cúbicas de solvente formado pela mistura equimolar de clorofórmio e metanol (1:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$). No caso dos complexos envolvendo os catenanos, a electroneutralidade dos sistemas foi conseguida por adição de dois aniões PF_6^- e um catião TBA^+ , enquanto que nos complexos envolvendo o precursor, cuja carga global é efectivamente nula, foi adicionado apenas um PF_6^- e um TBA^+ . Os sistemas então formados (complexo+solvente+contra-íões) foram minimizados por mecânica molecular, aquecidos a 300K, equilibrados até densidade constante e submetidos a 5 ns de dinâmica molecular para recolha de dados. Uma descrição mais pormenorizada do procedimento usado na realização das simulações pode ser encontrado no final do capítulo.

O uso do anião PF_6^- e do catião TBA^+ na equilibração das cargas prende-se essencialmente com a pretensão de simular as condições experimentais tanto mais fielmente quanto possível, uma vez que a formação dos complexos foi promovida por adição de TBAX ($\text{X} = \text{Cl}^-$, H_2PO_4^- e Oac^-) a $\mathbf{1}^+(\text{PF}_6^-)$, $\mathbf{7}^{2+}(\text{PF}_6^-)_2$ e $\mathbf{8}^{2+}(\text{PF}_6^-)_2$. A colocação destes contra-íões nas caixas de solvente foi efectuada de forma aleatória; durante o curso das simulações, verificou-se que acabaram por se aglomerar (em consequência da complementaridade entre cargas), tendo-se mantido afastados dos complexos em estudo e não estabelecendo com estes interacções directas, vindo assim de encontro ao registado experimentalmente. Assim sendo, a sua presença não foi incluída na análise que se segue.

Como já foi referido atrás, nenhuma tentativa foi efectuada no sentido de quantificar, por meios computacionais, as constantes de associação entre os vários receptores e os três aniões considerados. A abordagem seguida baseia-se inteiramente numa análise de diversos parâmetros estruturais dos diversos complexos ao longo das simulações de dinâmica molecular em solução, de modo a ordenar qualitativamente a estabilidade destes. De entre os vários parâmetros estruturais possíveis, os mais relevantes são: *i*) as distâncias entre os aniões e os protões amídicos dos receptores e *ii*) as esferas de solvatação dos aniões. Estes dois parâmetros caracterizam a estabilidade dos complexos, na medida em que distâncias curtas e esferas de solvatação contendo poucas moléculas de solvente implicam uma localização preferencial do anião dentro da cavidade de ligação (dentro da qual o acesso ao solvente é minimizado) e, consequentemente, ligações de hidrogénio fortes e elevadas constantes de associação. Existem, certamente, outras interacções a contribuir para a estabilidade/instabilidade da associação, mas são de difícil acesso e não são comparáveis entre sistemas.

Na Figura II-10 são apresentadas as funções densidade de probabilidade (f.d.p) referentes às distâncias $N-H\cdots X$ para os diversos complexos estudados ($X = Cl^-$, Oac^- e $H_2PO_4^-$). São aí representadas todas as curvas associadas às múltiplas distâncias *dador*- $H\cdots$ *aceitador*. Nos complexos envolvendo aniões contendo vários centros aceptores de ligações de hidrogénio



Esquema II-1. Distâncias medidas (a cinzento) entre os oxigénios do anião e os prótons amídicos.

($H_2PO_4^-$ e Oac^-), foram medidas duas distâncias a cada próton amídico (esquema ao lado). De modo a eliminar o efeito de rotação do anião nas distâncias medidas, as f.d.p foram construídas da seguinte forma: *i*) para cada instante, e para dado centro aceptador do anião, separou-se a distância mínima da máxima a ambos os hidrogénios amídicos de cada cadeia; *ii*) com os novos conjuntos de dados construiu-se a função de densidade de probabilidade. Na Figura II-11

são apresentadas as caixas de bigodes (*diagramas de extremos e quartis* ou *boxplots*) relativas ao conteúdo em moléculas de metanol das esferas de solvatação dos aniões. Estas foram determinadas contabilizando as moléculas de metanol num raio de 3.4 e 5.0 Å (primeira e segunda esfera, respectivamente) a partir dos locais de ligação do anião. Note-se que os raios escolhidos são, em certa medida, arbitrários. No entanto, e dado que foram utilizados em todas as medições, permitem que as esferas de solvatação sejam comparáveis entre sistemas.

Considerando a associação do anião cloreto ao precursor 1^+ , verifica-se que a f.d.p apresenta um máximo em 2.5 Å, decrescendo rapidamente até aos 3.0 Å e depois lentamente até cerca dos 6.0 Å. Verifica-se, portanto, que o anião se pode libertar do precursor, afastando-se pontualmente dos locais de ligação até cerca de 6.0 Å. Por outro lado, as distâncias mínimas observadas não são inferiores a ~2 Å, tal como acontece com o complexo $7^{2+}(Cl^-)$. Neste, observam-se dois conjuntos de máximos em 2.4 e 2.5 Å, sendo que as curvas são sensivelmente simétricas em torno destas distâncias. Mais ainda, verifica-se que as distâncias $NH\cdots Cl^-$ medidas oscilam entre 2.0 e 3.5 Å, sugerindo que o anião interage sistematicamente com os prótons amídicos através de ligações de hidrogénio e que se encontra inserido na cavidade de ligação do catenano ao longo dos 5 ns de simulação. Um comportamento análogo é possível para o complexo $8^{2+}(Cl^-)$ embora, para este, as distâncias mínimas $N-H\cdots Cl^-$ observadas se situem nos 2.3 Å e o valor das f.d.p nos máximos sejam ligeiramente inferiores que no complexo $7^{2+}(Cl^-)$.

As f.d.p em causa podem ser directamente relacionadas com as constantes de associação K_{assoc} : elevadas densidades de probabilidade, associadas a f.d.p delgadas e bem definidas traduzem-se em K_{assoc} elevadas, enquanto que baixas densidades, acompanhadas de f.d.p difusas, implicam

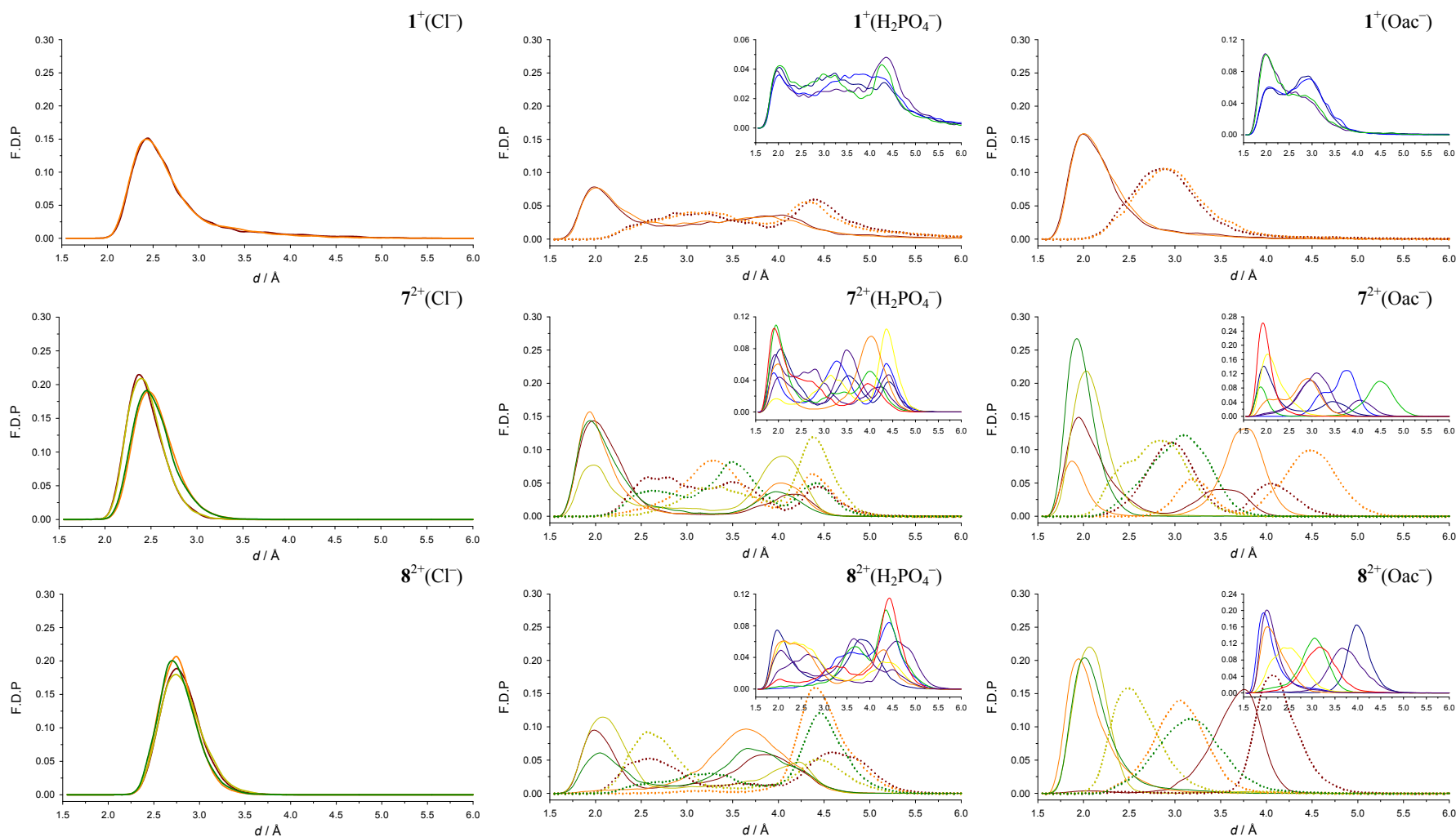


Figura II-10. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) referentes às distâncias N-H...X directamente medidas (miniaturas; cada cor corresponde a uma distância) e após remoção do efeito de rotação do anião nas mesmas. São representadas, a cheio, as f.d.p devidas à distância entre um dado protão e o aceitador mais próximo e, na mesma cor e a tracejado, as devidas à distância entre o mesmo protão e o aceitador mais afastado (quando aplicável).

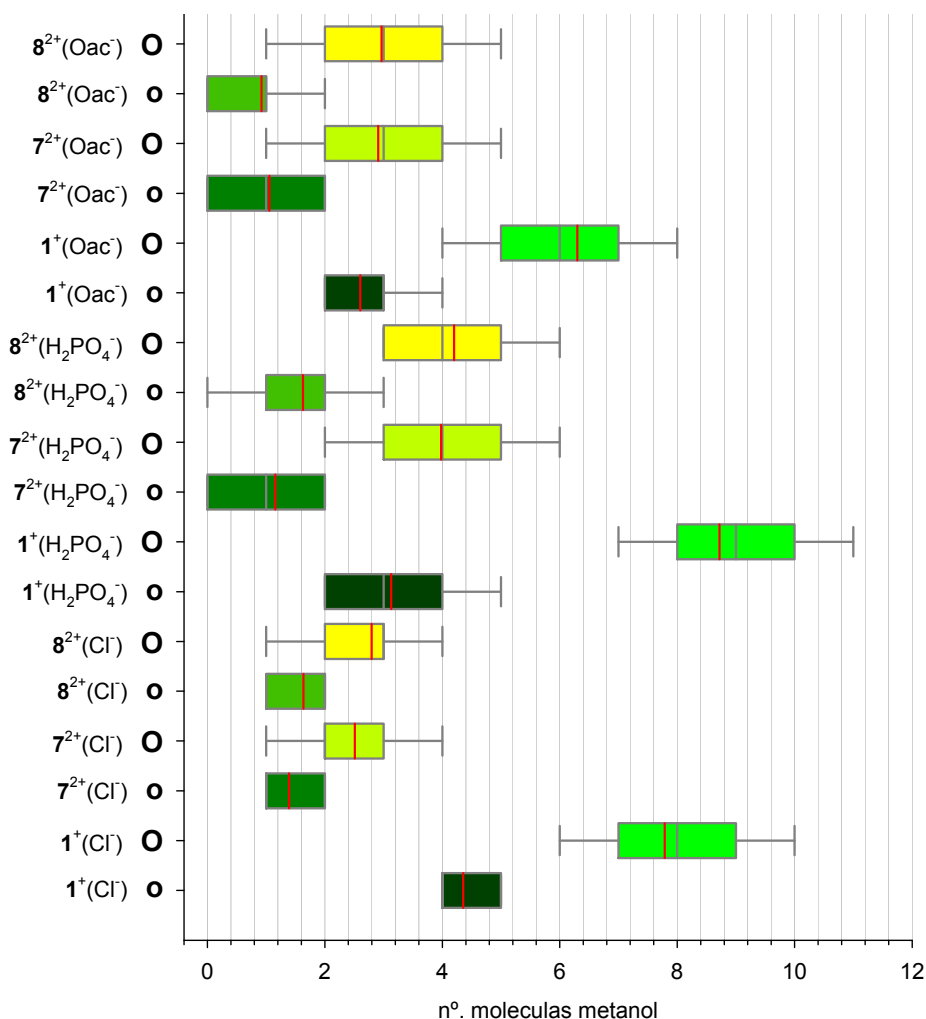


Figura II-11. Caixas de bigodes para as distribuições do número de moléculas de metanol presentes na primeira (o) e segunda (O) esfera de solvatação dos centros aceptores de ligações de hidrogénio dos aniões, enquanto associados aos receptores. Dentro da caixa e entre bigodes encontram-se os 50% e 80% centrais das observações, respectivamente. A barra vertical vermelha denota a média da distribuição.

baixas K_{assoc} . Em consequência destes argumentos, a associação do cloreto ao precursor 1^+ será a que apresenta menor K_{assoc} (f.d.p_{max} ~ 0.15), seguida da associação ao catenano 8^{2+} (f.d.p_{max} ~ 0.18 e 0.20) e, por fim, ao catenano 7^{2+} (f.d.p_{max} ~ 0.19 e 0.22). De facto, estes resultados reflectem as constantes de associação medidas experimentalmente (230, 4320 e $>10^4$ M⁻¹, respectivamente). Olhando agora para o tamanho das esferas de solvatação, verifica-se que o anião está rodeado por mais moléculas de solvente quando associado ao precursor 1^+ , sendo que, em média (marca vertical vermelha na Figura II-11) a esfera é mais pequena quando na presença do catenano 7^{2+} . Conclui-se assim que o precursor não protege o anião do solvente, deixando-o livre para interagir com moléculas de metanol. Por outro lado, a menor cavidade de ligação existente no catenano 7^{2+} , relativamente à do catenano 8^{2+} , apresenta-se como sendo do tamanho adequado para acomodar eficientemente o anião, levando a ligações de hidrogénio de comprimento menos variável e, em

geral, mais curtas que nos restantes casos.

A associação do anião dihidrogenofosfato é efectuada, sobretudo, por intermédio dos seus dois oxigénios não protonados. Embora a associação se possa dar por ligações de hidrogénio aos oxigénios protonados do anião, tal não é muito relevante para a análise, uma vez que a frequência com que essas ligações se dão é muito baixa em consequência do impedimento estereoquímico devido a esses hidrogénios do anião. Assim, e de forma a tornar mais objectiva a análise, as distâncias $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}_{\text{protonado}}$ não foram incluídas na análise. Olhando para as f.d.p do complexo $\mathbf{1}^+(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$, verifica-se que as curvas devidas às distâncias $\text{O}\cdots\text{H}_{\text{próximo}}-\text{N}$ (a cheio) são, sensivelmente, a reflexão em torno de $d = 3.3 \text{ \AA}$ das curvas devidas às distâncias $\text{O}\cdots\text{H}_{\text{afastado}}-\text{N}$ (a tracejado). Daqui infere-se que o anião está mais ou menos equitativamente associado a ambos os locais de ligação do precursor. A inexistência de picos claramente definidos indica que o anião oscila relativamente ao precursor podendo, ocasionalmente, afastar-se do sítio de ligação, originado as caudas nas f.d.p em $d > 5 \text{ \AA}$. Pelas f.d.p não desconvolucionadas (devidas às distâncias $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ directamente medidas; miniaturas na Figura II-10), verifica-se haver rotação do anião de forma a permitir quebra e formação de novas ligações de hidrogénio. No complexo $\mathbf{7}^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$, a simetria encontrada no caso anterior é inexistente. Neste caso, observa-se a sobreposição parcial de três das curvas a cheio e de três das curvas a tracejado que, a par das pequenas bossas apresentadas pelas curvas a cheio em $d = 4 \text{ \AA}$, sugere que o anião se encontra sobretudo associado a apenas três dos quatro locais de ligação do receptor. Por outro lado, a existência de picos melhor definidos, quer nas f.d.p desconvolucionadas quer nas não desconvolucionadas, parece indicar que o anião não se move tanto como no complexo $\mathbf{1}^+(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$, estando sobretudo confinado à cavidade de ligação. O mesmo parece acontecer na associação deste anião ao catenano maior $\mathbf{8}^{2+}$. Contudo, neste caso as f.d.p são menores para menores distâncias d e maiores para maiores distâncias d , indicando que o anião, embora localizado ainda dentro da cavidade, tem mais liberdade para aí se movimentar e se associar preferencialmente a um dos macrociclos que constituem o catenano. Pela análise das esferas de solvatação, o anião dihidrogenofosfato está mais exposto quando associado ao precursor $\mathbf{1}^+$ (tal como acontece com o cloreto). Em oposição, as esferas menos ocupadas registadas na associação ao catenano $\mathbf{7}^{2+}$ sugerem que a cavidade deste é a que mais protege este anião do solvente. Assim, é de esperar que a constante de associação do complexo $\mathbf{8}^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ seja ligeiramente inferior da do complexo $\mathbf{7}^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$. Porém, esta comparação não é passível de ser corroborada pelos dados experimentais, uma vez que não existe K_{assoc} referente ao complexo $\mathbf{8}^{2+}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$.

De acordo com os argumentos apresentados, seria espectável que a associação do anião ao precursor $\mathbf{1}^+$ fosse a que apresentasse menor constante de associação, o que contradiz os dados experimentais, dado ser com aquele receptor que este anião apresenta maior K_{assoc} (1360 M^{-1}). A

justificação para este facto reside na mobilidade das cadeias poliéter de 1^+ , visível durante a simulação, que ‘abraçam’ o anião dihidrogenofosfato e o impedem, a par das ligações de hidrogénio, de se libertar do precursor.

A associação do anião acetato aos receptores considerados é, em termos descritivos, comparável à apresentada para as associações envolvendo o fosfato. No complexo $1^+(\text{Oac}^-)$, verifica-se a sobreposição das curvas referentes a distâncias análogas, havendo um aumento da intensidade dos picos e uma deslocação das curvas a tracejado para distâncias menores (relativamente ao que acontece em $1^+(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$). Esta observação mostra que o anião estabelece interações semelhantes com ambos os locais de ligação do receptor e está, comparativamente com o que acontece com o H_2PO_4^- , mais fortemente associado ao precursor. No que diz respeito aos complexos $7^{2+}(\text{Oac}^-)$ e $8^{2+}(\text{Oac}^-)$, as f.d.p apresentam-se com picos melhor definidos, ao contrário do que acontece com as congéneres relativas ao anião H_2PO_4^- . Os valores máximos distintos das f.d.p no complexo $7^{2+}(\text{Oac}^-)$, assim como a não sobreposição das curvas (particularmente das curvas a cheio), sugerem que este catenano não é adequado para o reconhecimento eficiente do acetato, uma vez que não permite a formação simultânea de múltiplas ligações de hidrogénio. O mesmo não se passa com o complexo $8^{2+}(\text{Oac}^-)$, onde três das quatro curvas a cheio se sobrepõem. Assim, espera-se que a constante de associação mais elevada seja encontrada na associação do acetato ao catenano maior 8^{2+} , embora tal não possa ser corroborado pelos dados experimentais, uma vez que não se dispõe de K_{assoc} para este complexo. Por outro lado, a associação do acetato ao precursor 1^+ é caracterizada por uma K_{assoc} superior à associação ao catenano 7^{2+} , dado que se observa, a par das ligações de hidrogénio mais fortes e localizadas, o ‘abraçar’ do anião pelos segmentos poliéter do receptor, à semelhança do que acontece em $1^+(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$. Esta sequenciação das constantes de associação relativas aos complexos $1^+(\text{Oac}^-)$ e $7^{2+}(\text{Oac}^-)$ foi posteriormente confirmada pelas K_{assoc} determinadas experimentalmente (1500 e 160 M^{-1} , respectivamente).

2.3 Conclusão

As arquitecturas do precursor 1^+ e dos macrociclos constituintes dos [2]catenanos 7^{2+} e 8^{2+} foram demonstradas como possuindo a complementaridade necessária para a construção de complexos supramoleculares do tipo [2]catenano. A existência simultânea de zonas de potencial electrostático positivo e negativo em zonas específicas dos macrociclos permite um intercalamento

eficiente e complementar de anéis aromáticos, criando uma cavidade de potencial electrostático positivo ideal para a inserção de um anião cloreto. Além disso, possui centros dadores de ligações de hidrogénio dispostos espacialmente de forma pré-organizada, adequados ao reconhecimento do anião.

De forma global, os catenanos 7^{2+} e 8^{2+} apresentam-se selectivos, associando-se preferencialmente ao anião cloreto. As curvas das f.d.p sobrepõem-se quase integralmente, mostrando que o anião se encontra perfeitamente inserido na cavidade de ligação, protegendo-o das moléculas de metanol do solvente. Este facto é consistente com as esferas de solvatação menores apresentadas pelos complexos $7^{2+}(\text{Cl}^-)$ e $8^{2+}(\text{Cl}^-)$. De entre estes, o catenano mais pequeno 7^{2+} permite uma associação mais forte, dado que forma com o anião ligações de hidrogénio um pouco mais curtas que o seu homólogo maior. No entanto, e dado o maior volume dos aniões poliatómicos estudados face ao do cloreto, o precursor 1^+ aparece como sendo o mais eficiente no reconhecimento do acetato e do dihidrogenofosfato, uma vez que consegue envolver ambos os anião com os segmentos poliéter terminais, ao mesmo tempo que estabelece ligações de hidrogénio através dos seus dois protões amídicos. Os resultados obtidos são integralmente corroborados pelos dados experimentais, pelo que o objectivo inicialmente proposto foi alcançado. Além disso, as simulações de dinâmica molecular permitiram obter informações estruturais detalhadas sobre a dinâmica do processo de reconhecimento entre os receptores e os aniões, complementando assim o conhecimento experimental.

2.4 Procedimento Experimental

As simulações de mecânica e dinâmica molecular foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER10^[9]. A parametrização dos [2]catenanos **7**²⁺ e **8**²⁺, assim como do precursor **1**⁺ e de todos os aniões, foi efectuada por intermédio do programa antechamber^[5], com parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[6], exceptuando-se o anião cloreto, cuja descrição foi efectuada de acordo com Blas *et al.*^[7]. As cargas parciais para as diversas entidades foram obtidas através da metodologia RESP^[2, 3], partindo do mapa de potencial electrostático calculado ao nível HF/6-31G*, sobre geometrias previamente optimizadas ao nível B3LYP/6-31G*, usando o programa Gaussian03^[4]. Os parâmetros para as moléculas de metanol e triclorometano (clorofórmio), usadas como solvente, foram retirados de Caldwell *et al.*^[10] e Fox *et al.*^[11], respectivamente.

Modelos de partida de **1**⁺(X), **7**²⁺(X) e **8**²⁺(X) (X = Cl⁻, Oac⁻ e H₂PO₄⁻) foram obtidos por montagem manual das entidades requeridas. Foram depois submetidos a 2ns de dinâmica molecular em fase gasosa a 2000K, usando um passo de integração de 1fs, tendo-se recolhido em intervalos regulares um total de 20000 co-conformações para cada complexo estudado. Procedeu-se então à sua minimização por mecânica molecular usando, para isso, 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de 0.0001 kcal mol⁻¹ fosse alcançado. O objectivo deste procedimento consiste em assegurar (ou assim se espera) que pelo menos uma das 20000 estruturas geradas para cada complexo fique aprisionada no mínimo global da hiper-superfície de energia potencial durante o processo de minimização.

As co-conformações de menor energia atrás obtidas foram posteriormente inseridas em caixas cúbicas contendo aproximadamente 1200 moléculas de solvente formado por uma mistura equimolar de CH₃OH/CHCl₃. A neutralização da carga global dos sistemas foi efectuada por adição, em locais aleatórios da caixa, de 'PF₆⁻ + TBA⁺' ou '2PF₆⁻ + TBA⁺' quando a carga do complexo somava 0e ou +1e, respectivamente (mais tarde verificou-se que estes iões não estabeleceram qualquer tipo de interacção com o complexo durante o todo o curso das simulações, o que foi de encontro ao verificado experimentalmente; verificou-se ainda que o TBA⁺ se manteve junto do(s) PF₆⁻ devido, essencialmente, à atracção electrostática entre ambos). Os sistemas assim obtidos foram, então, submetidos a uma relaxação inicial do soluto e do solvente por mecânica molecular, após a qual foram aquecidos, durante 50 ps de dinâmica molecular, a 300 K sob condições *NVT*. De seguida, a densidade global foi trazida a um equilíbrio, durante 500 ps de

dinâmica em condições NpT , tendo-se verificado que se manteve estável durante, pelo menos, os últimos 300 ps de simulação. Por fim, os sistemas foram submetidos a 5ns de dinâmica molecular em condições NpT . O algoritmo SHAKE^[12] foi utilizado em todas as simulações em solução e em todas as ligações envolvendo hidrogénio, permitindo o uso de um passo de integração de 2 fs. O cálculo directo de interacções *van der Waals* foi restringido a partículas separadas até 12 Å, enquanto que as interacções electrostáticas de longo alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[13]. O controlo da temperatura foi efectuado através da dinâmica de *Langevin* usando uma frequência de colisão de 1.0 ps^{-1} .

2.4.1 Potencial electrostático (Figura II-4 e Figura II-5)

O cálculo dos potenciais electrostáticos apresentados nas Figura II-4 e Figura II-5 foi efectuado usando o programa APBS: *Adaptative Poisson-Boltzmann Solver*^[14-16]. As cargas utilizadas foram as cargas parciais atrás descritas (cargas ‘resp’), sendo os raios atômicos usados os apresentados na Tabela II-2. O potencial foi determinado pela resolução da equação não linear de *Poisson-Boltzmann* numa grelha de tamanho $40 \times 40 \times 40$ Å, contendo $97 \times 97 \times 97$ pontos. As constantes dieléctricas utilizadas foram de 1.00 e 8.93 para o soluto e solvente (CH_2Cl_2 , solvente onde se deu a construção do catenano), respectivamente, tendo as condições fronteira sido ditadas por múltiplas esferas de *Debye-Hückel*. A temperatura foi de 298 K. Nas figuras consideradas, encontra-se representado o potencial electrostático ao longo da superfície molecular de *Lee-Richards* (superfície acessível ao solvente), determinada usando uma esfera com 0.7 Å de raio. A construção das figuras foi efectuada usando o programa PyMOL^[17].

Tabela II-2. Raios atômicos usados no cálculo do potencial electrostático^[5, 18].

Elemento	Raio / Å
C	1.70
H	1.20
O	1.50
N	1.55

2.5 Referências

- [1] K.-Y. Ng, M. D. Lankshear, N. H. Evans, A. R. Cowley, S. M. Santos, P. J. Costa, V. Felix, P. D. Beer, *trabalho não publicado*.
- [2] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, 97, 10269.
- [3] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 9620.
- [4] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Revision B.04 ed., Pittsburgh PA, USA, **2003**.
- [5] J. M. Wang, W. Wang, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2006**, 25, 247.
- [6] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, 25, 1157.
- [7] J. R. Blas, M. Marquez, J. L. Sessler, F. J. Luque, M. Orozco, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 12796.
- [8] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 2nd Edition, Wiley, Chichester, West Sussex, England, **2004**.
- [9] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H.

- Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [10] J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 6208.
- [11] T. Fox, B. E. Thomas, M. McCarrick, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100*, 10779.
- [12] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, *23*, 327.
- [13] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 10089.
- [14] N. A. Baker, D. Sept, S. Joseph, M. J. Holst, J. A. McCammon, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 10037.
- [15] M. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14*, 105.
- [16] M. J. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1995**, *16*, 337.
- [17] W. L. Delano, 1.1r1 ed., DeLano Scientific LLC, Palo Alto, CA, USA, **2008**.
- [18] V. Tsui, D. A. Case, *Biopolymers* **2000**, *56*, 275.

3 Capítulo

*MONTAGEM DE UM [2]CATENANO DERIVADO DE BIS-PIRIDINA
NICOTINAMIDA PELO ANIÃO SULFATO*

CONTEÚDO

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO	67
3.2 SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	69
3.2.1 <i>Parametrização</i>	69
3.2.2 <i>Análise conformacional</i>	69
3.2.3 <i>Dinâmica molecular em solução</i>	71
3.2.4 <i>Integração termodinâmica</i>	75
3.3 CONCLUSÃO	77
3.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	79
3.4.1 <i>Integração termodinâmica</i>	80
3.5 REFERÊNCIAS	82

Resumo

A utilização de aniões sulfato como moldes na construção de [2]catenanos tem-se revelado uma área da química supramolecular pouco explorada, se bem que alguns exemplos têm surgido recentemente. Neste capítulo é estudada a aplicação pioneira do anião sulfato na montagem de um [2]catenano derivado de bis-piridina nicotinamida que demonstra, em solução 1:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, selectividade para o sulfato, que lhe serviu de molde, em detrimento dos aniões cloreto e acetato. As metodologias utilizadas neste estudo incluem simulações convencionais de mecânica e dinâmica molecular em fase gasosa e em solução, assim como cálculos de integração termodinâmica para a determinação de energias livres de associação relativas.

3.1 Contextualização

A aplicação de aniões como moldes na construção estratégica de estruturas supramoleculares interpenetradas encontra-se ainda pouco desenvolvida^[1-3]. Embora os aniões cloreto tenham encontrado um lugar de relevância como molde^[4, 5], outros há que nunca foram, pelo menos até há bem pouco tempo, experimentados, como é o caso do anião sulfato.

Em 2008 foi reportada a aplicação do anião sulfato como molde na síntese assistida de um [2]catenano^[6]. Na verdade, tratou-se de uma aplicação sem precedentes conhecidos na construção de catenanos, em que o sulfato desempenha um papel importantíssimo na construção daquela arquitectura mecanicamente entrelaçada. O [2]catenano então reportado, e aqui estudado, demonstra, à semelhança do encontrado no capítulo anterior para os [2]catenanos aí apresentados, selectividade para o anião que lhe serviu de molde, neste caso, o sulfato.

A construção do [2]catenano em causa, denominado **1**²⁺, foi efectuada a partir do catião precursor acíclico derivado de bis-vinil piridina nicotinamida **6**⁺, de acordo com a sequência ilustrada na Figura III-1. A unidade precursora **6**⁺ contém um anel piridínico, deficiente em electrões, e duas hidroquinonas, ricas em electrões, colocadas de forma a poderem estabelecer

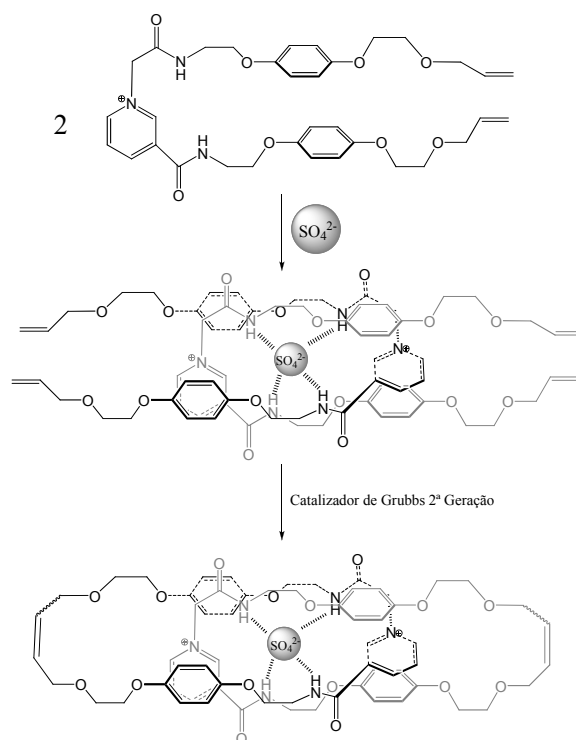


Figura III-1. Estruturas do precursor **6**⁺, em cima, do complexo formado entre dois precursores e um anião sulfato (**6**⁺)₂(SO_4^{2-}), ao centro, e do [2]catenano **1**²⁺(SO_4^{2-}), em baixo.

Tabela III-1. Constantes de associação (K_{assoc}) entre o [2]catenano $\mathbf{1}^{2+}$ e os aniões sulfato, cloreto e acetato, determinadas por titulações ^1H -RMN em 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ a 298 K^[6].

	$K_{assoc} / \text{M}^{-1}$ a)		
	SO_4^{2-}	Cl^-	Oac^-
$\mathbf{1}^{2+}$	2200	780	0

a) Erros < 10%.

interacções complementares com o anel piridínico de uma outra unidade. Possui ainda dois grupos amida cuidadosamente localizados de modo a poderem estabelecer ligações de hidrogénio simultâneas com um centro dador de electrões do tipo anião. A adição do catalizador de *Grubbs* de 2ª geração a uma solução de $(\mathbf{6}^+)_2(\text{SO}_4^{2-})$, em diclorometano, permitiu a ciclização dos precursores acíclicos, dando origem ao [2]catenano $\mathbf{1}^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$ com um rendimento *ca.* 80%. As observações experimentais indicam a existência de interacções supramoleculares complementares entre os dois macrociclos do catenano, nomeadamente empilhamento- π dos anéis aromáticos. Por outro lado, a localização e disposição das amidas leva à criação de uma cavidade de ligação onde se localiza o anião sulfato, cavidade essa que permite o estabelecimento de ligações de hidrogénio entre os hidrogénios amídicos e os oxigénios do anião numa geometria de associação tetraédrica.

Tendo em conta as potenciais capacidades de reconhecimento de aniões por parte do catenano $\mathbf{1}^{2+}$, e que estiveram na base da sua construção (através do complexo $(\mathbf{6}^+)_2(\text{SO}_4^{2-})$), foram efectuados estudos de associação a vários aniões, através de titulações de ^1H -RMN em 1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$. Os aniões considerados foram, além do sulfato, o cloreto e acetato (Oac^-), estando as constantes de associação (K_{assoc}) obtidas sumariadas na Tabela III-1. Uma inspecção global das constantes obtidas mostra que o catenano $\mathbf{1}^{2+}$ é selectivo para o anião sulfato ($K_{assoc} = 2200 \text{ M}^{-1}$), que lhe serviu de molde na construção, e, em menor extensão, para o cloreto ($K_{assoc} = 780 \text{ M}^{-1}$). Porém, não mostra qualquer tipo de afinidade para o anião acetato ($K_{assoc} = 0 \text{ M}^{-1}$), sugerindo haver impedimentos estereoquímicos entre ambas as entidades que impedem o anião de se inserir na cavidade de ligação do catenano e formar ligações de hidrogénio com os protões amídicos deste.

Segue-se a apresentação dos estudos de modelação molecular que ajudaram à construção do catenano $\mathbf{1}^{2+}$, e que permitiram uma compreensão mais detalhada da sua dinâmica em solução e selectividade para os aniões sulfato, cloreto e acetato.

3.2 Simulações de mecânica e dinâmica molecular

3.2.1 Parametrização

A parametrização do catenano $\mathbf{1}^{2+}$ e dos aniões SO_4^{2-} e Oac^- foi efectuada de forma análoga à apresentada no capítulo anterior, segundo a qual, no caso do catenano, se procedeu apenas à parametrização de um dos macrociclos que o constituem. Sucintamente, as geometrias foram optimizadas ao nível B3LYP/6-31G* (B3LYP/6-31+G* no caso do sulfato), seguindo-se a obtenção do mapa de potencial electrostático ao nível HF/6-31G* (HF/6-31+G* para o anião sulfato). O cálculo de cargas atómicas parciais foi efectuado por aplicação da metodologia RESP aos mapas do potencial obtidos. Os restantes parâmetros foram retirados do campo de forças GAFF com auxílio do programa antechamber. A descrição do anião Cl^- foi efectuada de acordo com Blas *et al.*^[7], enquanto que os solventes CH_3OH e CHCl_3 foram caracterizados com os parâmetros descritos por Caldwell *et al.*^[8] e Fox *et al.*^[9], respectivamente. O procedimento experimental completo encontra-se descrito no final do capítulo na secção correspondente.

3.2.2 Análise conformacional

As co-conformações de menor energia dos complexos supramoleculares, $\mathbf{1}^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, $\mathbf{1}^{2+}(\text{Cl}^-)$ e $\mathbf{1}^{2+}(\text{Oac}^-)$, posteriormente usadas como estruturas de partida nas simulações em solução, foram obtidas por têmpera simulada (*‘simulated annealing’*) em fase gasosa. Este procedimento consistiu no aquecimento de um modelo inicial dos vários complexos a 1000 K, e no seu posterior arrefecimento lento e controlado até 0 K. Procura-se assim que, durante o processo de arrefecimento, a geometria do complexo em análise fique aprisionada no mínimo global da hiper-superfície de energia potencial, revelando no final a co-conformação de menor energia em fase gasosa. Para cada complexo, este procedimento foi repetido variadas vezes (usando diferentes tempos de aquecimento e arrefecimento) até que se obtivesse concordância entre energias e geometrias finais de várias réplicas.

A co-conformação de menor energia obtida para o complexo $\mathbf{1}^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$ encontra-se representada na Figura III-2a. O anião sulfato situa-se no interior da cavidade de ligação definida pelos quatro protões amídicos, estabelecendo com estes seis ligações de hidrogénio (duas das quais bifurcadas) com comprimentos N–H \cdots O a variar entre os 1.69 e os 2.43 Å. Observa-se ainda o empilhamento entre uma hidroquinona e um anel piridínico da cadeia complementar, sugerindo a

ocorrência de interações π - π aromáticas. A inexistência de ensanduichamento das piridinas por parte de ambas as hidroquinonas da cadeia complementar sugere que o tamanho do anião é demasiado grande para permitir que tal possa ocorrer.

Ao contrário do complexo anterior, em $1^{2+}(\text{Oac}^-)$ regista-se o ensanduichamento de um anel piridínico pelas duas hidroquinonas da cadeia complementar (Figura III-2b). Em consequência do maior tamanho do anião acetato, a associação deste anião dá-se essencialmente no exterior da cavidade de ligação, permitindo que as duas unidades piridínicas se aproximem entre si e que uma seja ladeada pelas hidroquinonas da restante cadeia, numa disposição consistente com a existência de interações π - π aromáticas. Porém, a associação do anião é apenas mediada por três ligações de hidrogénio, entre os seus dois oxigénios e três dos quatro protões amídicos, com comprimentos de 1.79, 1.83 e 2.09 Å. A exposição parcial do anião acetato ao meio externo surge como uma primeira evidência da menor afinidade do catenano pelo acetato, uma vez que não consegue acomodar plenamente o anião no interior da sua cavidade de ligação.

O efeito do tamanho do anião na co-conformação adoptada pelo catenano é evidente no caso do complexo $1^{2+}(\text{Cl}^-)$ (Figura III-2c). O menor tamanho do anião cloreto, face ao dos aniões sulfato e acetato, permite que ambas as unidades piridínicas se encontrem ladeadas por ambas as hidroquinonas da cadeia oposta, numa orientação consistente com o estabelecimento de interações π - π aromáticas entre anéis. A disposição das quatro funções amida numa geometria tetraédrica pré-organizada, leva a que seja possível a formação de quatro ligações de hidrogénio entre o cloreto e os quatro protões amídicos, cujos comprimentos são 2.14, 2.19, 2.38 e 3.35 Å.

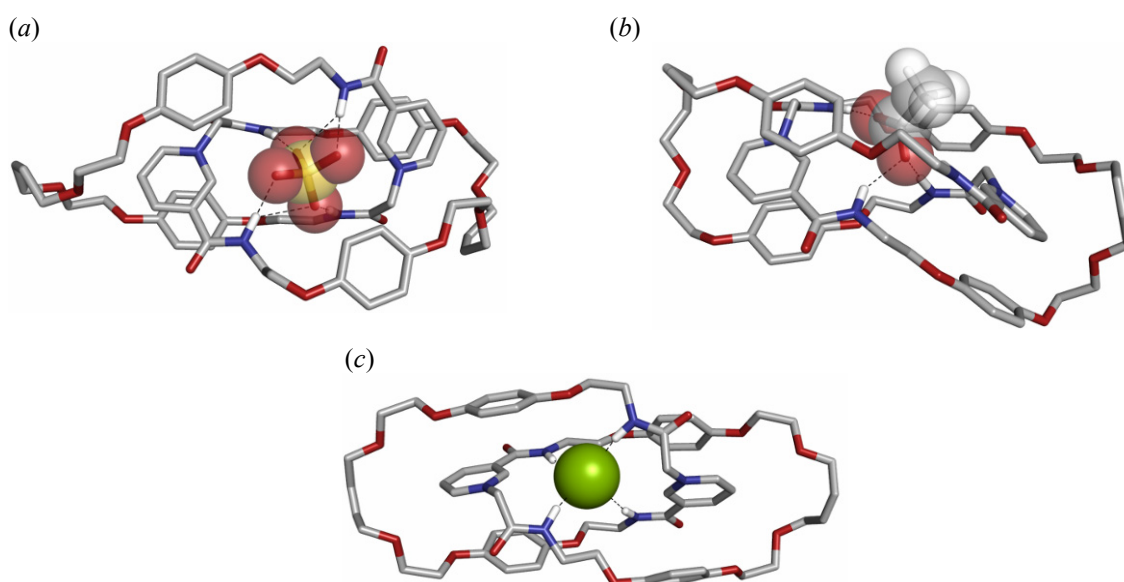


Figura III-2. Co-conformações de menor energia dos complexos (a) $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, (b) $1^{2+}(\text{Oac}^-)$ e (c) $1^{2+}(\text{Cl}^-)$. Código de cores: carbono/cinza; oxigénio/vermelho; azoto/azul; hidrogénio/branco; enxofre/amarelo e cloro/verde. No catenano, e para bem da clareza das representações, apenas os protões amídicos são mostrados.

A análise das co-conformações de menor energia obtidas para os complexos $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, $1^{2+}(\text{Cl}^-)$ e $1^{2+}(\text{Oac}^-)$ fornece uma primeira indicação da selectividade do catenano perante os vários aniões. O facto de o anião sulfato se encontrar inserido no interior da cavidade de ligação, estabelecer várias ligações de hidrogénio e anular a carga bi-positiva do catenano, leva certamente a que este seja selectivo para o sulfato. Pelo contrário, o menor número de ligações de hidrogénio estabelecidas com o anião acetato, a par da sua localização parcialmente fora da cavidade de ligação e ausência de carga negativa suficiente para anular a de 1^{2+} , sugerem tratar-se do anião para o qual o catenano é menos selectivo. Por fim, embora o cloreto possua a mesma carga que o acetato, pelo facto de se poder localizar no interior da cavidade de ligação do catenano e estabelecer quatro ligações de hidrogénio, sugere que se encontrará entre os dois extremos da sequência de selectividade.

Os resultados apresentados referem-se apenas a co-conformações estáticas em fase gasosa, pelo que é necessário avaliar os efeitos de solvatação e de dinâmica no comportamento dos três complexos em causa. São, de seguida, apresentados os resultados das simulações de dinâmica molecular em solução.

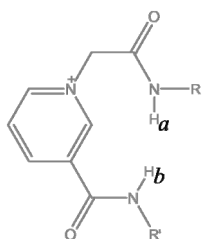
3.2.3 Dinâmica molecular em solução

A estabilidade e comportamento dinâmico das co-conformações dos complexos $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, $1^{2+}(\text{Cl}^-)$ e $1^{2+}(\text{Oac}^-)$ atrás descritas, foram avaliados em solução de 1:1 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ através de simulações de dinâmica molecular (ver final do capítulo para uma descrição do procedimento experimental adoptado).

A estabilidade dos complexos em solução foi avaliada a partir da monitorização das distâncias entre os protões amídicos do catenano e os centros aceitadores de ligações de hidrogénio do anião (o cloreto e os oxigénios do sulfato e acetato). Nos casos em que são possíveis várias distâncias envolvendo o mesmo protão e vários oxigénios do anião, apenas são consideradas as distâncias ao oxigénio mais próximo, o que facilita a análise e comparação dos resultados. Em simultâneo, são também tidos em conta o número de protões hidroxílicos do metanol distanciados até 3.4 Å dos centros aceitadores de ligações de hidrogénio do anião, uma vez que estes podem estabelecer interações daquele tipo com o metanol, deixando o anião menos disponível para interagir com o catenano.

Na Figura III-3 encontram-se representadas as funções densidade de probabilidade (f.d.p) referentes às distâncias $\text{N-H}\cdots\text{X}$ envolvendo os protões amídicos do catenano. Da observação dos

gráficos destacam-se, em cada um, dois conjuntos de curvas, no caso dos complexos com sulfato e cloreto, e três conjuntos, no caso do complexo com acetato.



Esquema III-1.
Protões *Ha* e *Hb*.

Nos três complexos, verifica-se que o anião se encontra mais fortemente associado aos protões *Ha* (ver esquema ao lado), dado que as f.d.p correspondentes (curvas a cinza claro) se apresentam menos difusas e com máximos localizados em distâncias mais curtas do que as registadas para as f.d.p referentes aos protões *Hb* (curvas a cinza escuro). Esta diferença entre a associação do anião aos protões *Ha* e *Hb* é facilmente compreendida, uma vez que o primeiro transporta uma carga parcial de $0.3438e$, enquanto que o último transporta $0.2980e$. Essa diferença traduz-se, naturalmente, numa maior atracção do centro aceitador do anião por *Ha* e, consequentemente, em ligações de hidrogénio mais curtas e fortes.

A similaridade registada entre curvas correspondentes a protões equivalentes nos complexos $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$ e $1^{2+}(\text{Cl}^-)$ mostram que o anião se associa equitativamente a ambos os protões *Ha* e ambos os protões *Hb* do catenano (conjunto de curvas cinza claro e escuro, respectivamente). Porém, no caso do complexo $1^{2+}(\text{Oac}^-)$ verifica-se que, apesar da associação

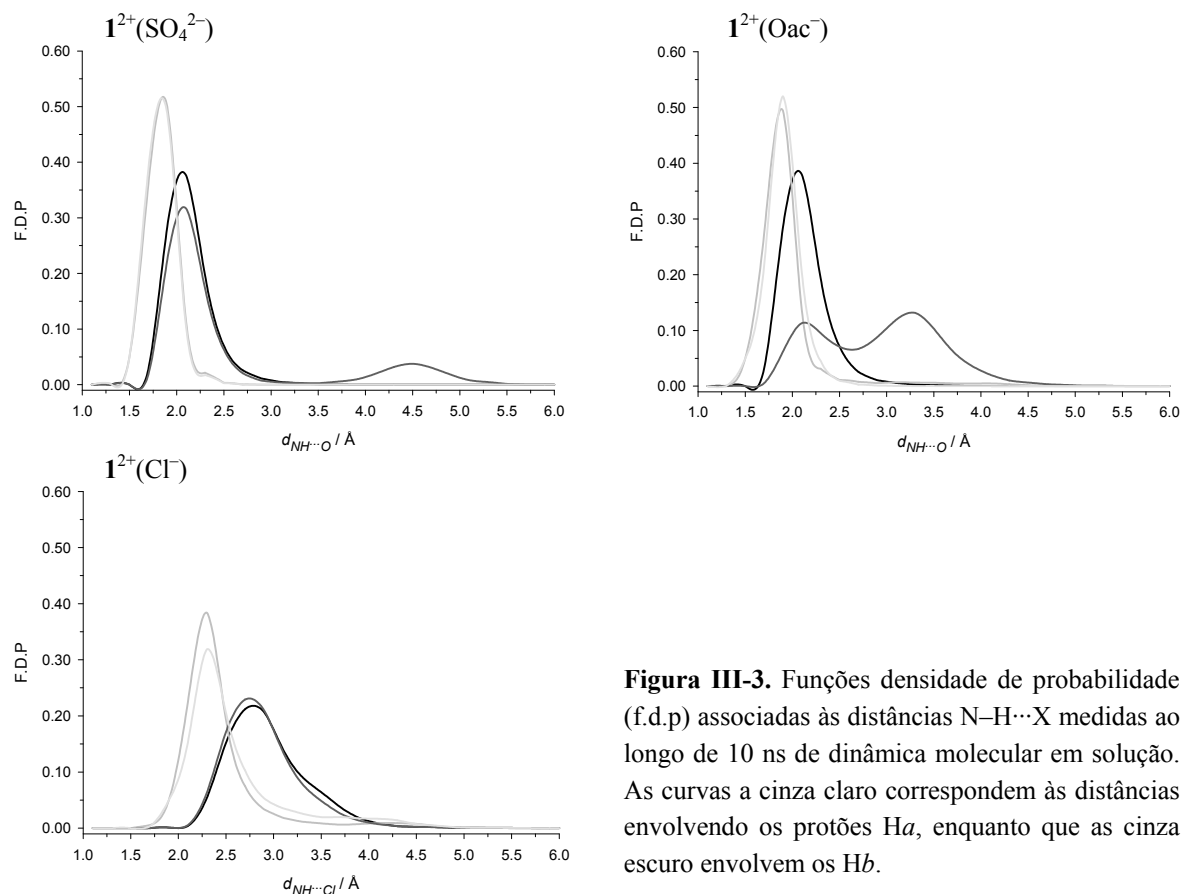


Figura III-3. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) associadas às distâncias N–H···X medidas ao longo de 10 ns de dinâmica molecular em solução. As curvas a cinza claro correspondem às distâncias envolvendo os protões *Ha*, enquanto que as cinza escuro envolvem os *Hb*.

ocorrer de forma semelhante a ambos os protões H_a , tal não acontece com os H_b . A forma da curva de uma das f.d.p referente a um dos protões H_b indica claramente que os dois oxigénios do anião acetato têm dificuldade em estabelecer ligações de hidrogénio simultâneas aos quatro hidrogénios amídicos, sendo a associação do anião sobretudo mediada por apenas três destas ligações. Note-se que esta observação foi já efectuada na análise conformacional deste complexo, tendo-se verificado que na co-conformação de menor energia, o acetato estabelece com o catenano apenas três ligações de hidrogénio.

Ao contrário do acetato, quer o cloreto, quer o sulfato conseguem estabelecer mais de três ligações de hidrogénio com o catenano em simultâneo, indicando que a associação deste receptor a estes aniões será mais forte e, consequentemente, apresentará maiores constantes de associação. No caso do complexo $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, e tal como foi evidenciado na análise conformacional, são possíveis várias interacções envolvendo um dado protão e vários oxigénios, que levam à ocorrência de ligações de hidrogénio bifurcadas, pelo que este anião pode suportar mais do que as quatro ligações deste tipo suportadas pelo cloreto. Este facto, associado à carga bi-negativa do sulfato, que anula a bi-positiva do catenano 1^{2+} , leva a que este anião seja o que apresenta maior constante de associação.

Além das interacções que os aniões estabelecem com o catenano, são ainda possíveis ligações de hidrogénio envolvendo o protão hidroxílico do metanol (designado por H_o). Considerando as simulações efectuadas para cada complexo na sua totalidade, foram encontrados, em média, 2.4, 1.2 e 0.5 protões H_o num raio de 3.4 Å em torno de cada oxigénio do sulfato, do cloreto e de cada oxigénio do acetato, respectivamente. Na Figura III-4 encontram-se representadas as f.d.p referentes às distribuições do número total de protões H_o em redor de cada anião (*i.e.*, a soma do número de protões H_o em torno de todos os centros aceitadores do mesmo anião) em cada

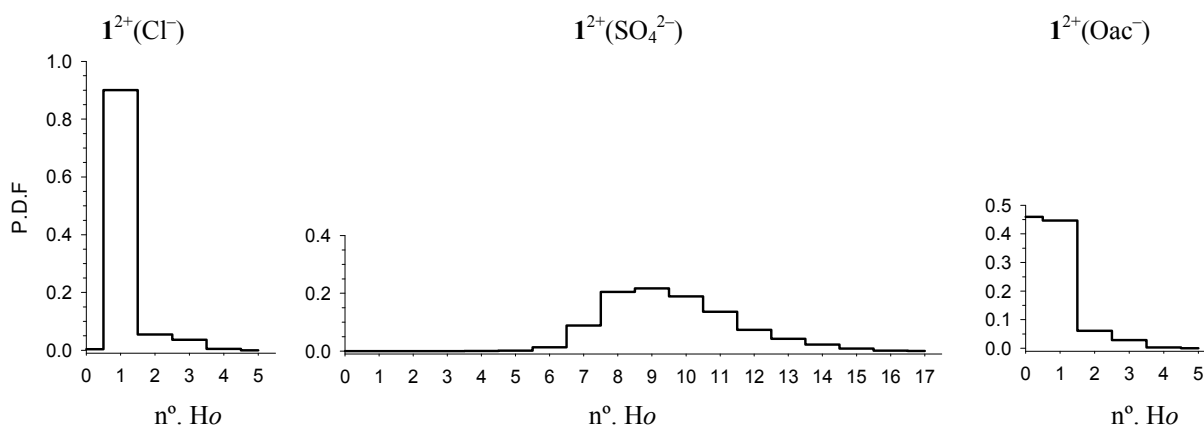


Figura III-4. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) relativas ao número total de hidrogénios H_o (hidrogénios hidroxílicos do metanol) em redor dos centros aceitadores de ligações de hidrogénio dos aniões, em cada instante.

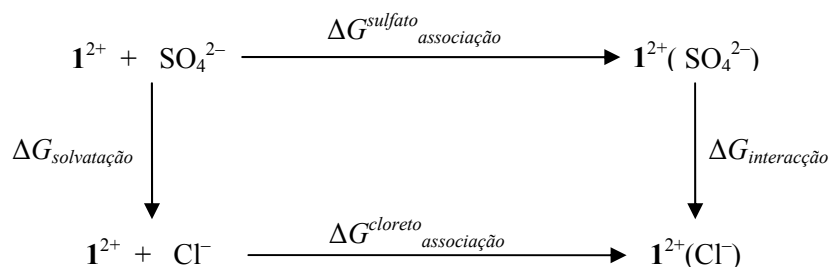
instante. No complexo $\mathbf{1}^{2+}(\text{Cl}^-)$ verifica-se claramente que a esfera de coordenação do cloreto inclui, predominantemente, uma ligação de hidrogénio a um protão hidroxílico de uma molécula de metanol. No que diz respeito a $\mathbf{1}^{2+}(\text{Oac}^-)$, verifica-se que o número de protões *Ho* varia, de forma mais ou menos equitativa, entre zero e um, sugerindo que os oxigénios deste anião se encontram protegidos do solvente. De facto, o grupo metilo do acetato, ao localizar-se no exterior da cavidade de ligação, induz, relativamente a $\mathbf{1}^{2+}(\text{Cl}^-)$, uma distorção da co-conformação do catenano (claramente visível na estrutura de menor energia deste complexo na Figura III-2c) que leva a que o grupo carboxilato do anião se encontre escudado do solvente pelo próprio catenano, de um lado, e pelo grupo metilo, do outro. Porém, quando uma molécula de metanol interage directamente com o anião, verifica-se que apenas duas ligações de hidrogénio se formam entre o acetato e o catenano. A fraca interacção que se regista entre o anião acetato e $\mathbf{1}^{2+}$, aliada ao impedimento estereo-electrónico entre o metilo do próprio anião e o catenano, levam a que o acetato seja o que apresenta menor constante de associação a $\mathbf{1}^{2+}$.

De todos os complexos estudados, aquele cujo anião mais moléculas de metanol consegue acomodar é o $\mathbf{1}^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$. Verifica-se claramente que este anião é capaz de acomodar mais do que uma molécula de metanol encontrada nas esferas de solvatação dos demais aniões, indicando que se encontra acessível ao solvente. Note-se que o valor mais provável de nove moléculas de metanol referido pela Figura III-4 é enganador, uma vez que um dado *Ho* pode estar simultaneamente a menos de 3.4 Å de dois/três oxigénios do anião, levando a que sejam contabilizados dois/três protões *Ho*. Porém, tal facto não altera significativamente o resultado, pois mesmo assim, e assumindo que cada *Ho* seja triplamente contabilizado, o valor mais provável de nove passa para três *Ho* em redor do anião sulfato em cada instante, que é na mesma superior ao registado para os demais aniões.

Perante o cenário apresentado, não é possível afirmar com segurança qual dos aniões cloreto ou sulfato apresenta maior constante de associação ao catenano $\mathbf{1}^{2+}$, pelo que se torna necessário recorrer a outras técnicas para inferir sobre a selectividade do catenano $\mathbf{1}^{2+}$ para com estes aniões. Nesse sentido, foram efectuados os cálculos de integração termodinâmica por dinâmica molecular que se seguem, e que permitiram estimar a energia livre de associação ($\Delta\Delta G_{\text{assoc}}$) do catenano $\mathbf{1}^{2+}$ ao anião cloreto relativamente ao sulfato.

3.2.4 Integração termodinâmica

A selectividade relativa do catenano 1^{2+} para os aniões sulfato e cloreto pode ser determinada a partir da energia livre de associação relativa ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$). Considere-se a associação dos aniões SO_4^{2-} e Cl^- a 1^{2+} ($1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$ e $1^{2+}(\text{Cl}^-)$, respectivamente) e o seguinte ciclo termodinâmico:



Nestas condições, a energia livre de associação do anião Cl^- ao catenano relativamente ao anião SO_4^{2-} ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) é dada por:

$$\Delta\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G_{\text{associação}}^{\text{cloreto}} - \Delta G_{\text{associação}}^{\text{sulfato}} = \Delta G_{\text{interacção}} - \Delta G_{\text{solvatação}}$$

A integração termodinâmica por dinâmica molecular, apresentada no primeiro capítulo, constitui uma ferramenta para determinar $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ através do cálculo de $\Delta G_{\text{interacção}}$ e $\Delta G_{\text{solvatação}}$. Estas quantidades possuem um significado físico concreto: $\Delta G_{\text{solvatação}}$ corresponde à diferença entre energias livres de solvatação dos aniões SO_4^{2-} e Cl^- , enquanto que $\Delta G_{\text{interacção}}$ corresponde à diferença entre energias livres de interacção de SO_4^{2-} e Cl^- com o catenano em solução. Ambas são calculáveis a partir da mutação $\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$ no estado livre em solução ($\Delta G_{\text{solvatação}}$) e no complexo, também em solução ($\Delta G_{\text{interacção}}$). Simultaneamente, a metodologia possibilita o cálculo das variações entrópicas associada a ambas as mutações ($\Delta S_{\text{solvatação}}$ e $\Delta S_{\text{interacção}}$) e, através da expressão $\Delta\Delta G = \Delta\Delta H - T\Delta\Delta S$, das variações entálpicas correspondentes ($\Delta H_{\text{solvatação}}$ e $\Delta H_{\text{interacção}}$).

A mutação alquímica $\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$ requer a aniquilação dos oxigénios do sulfato e a transformação do enxofre num cloro. O processo utilizado para efectuar esta mutação consistiu em dividi-la em duas etapas: *i*) transformação das cargas e *ii*) transformação dos parâmetros *van der Waals* dos átomos envolvidos; a energia livre associada à transformação final consiste simplesmente na soma das duas contribuições, uma vez tratar-se de uma função de estado. Na Figura III-5 encontra-se representada a sequência usada na mutação $\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$, evidenciando-se a transformação das cargas na primeira etapa e dos parâmetros *vdw* na segunda, através da manipulação dos *atom types*.

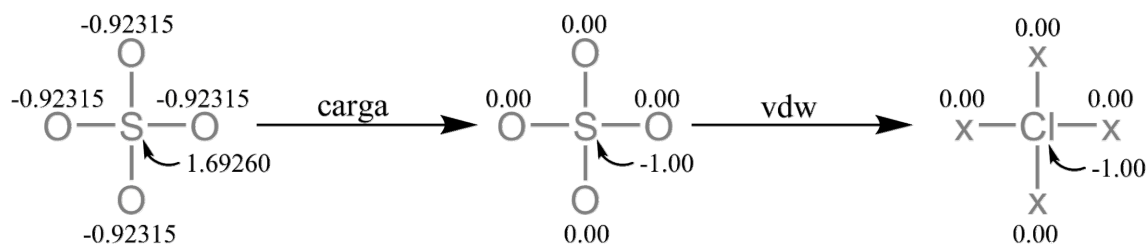


Figura III-5. Mutação do anião sulfato em cloreto em duas etapas: transformação das cargas (a negro) seguida da transformação dos parâmetros *vdw*, por manipulação dos *atom types* (a cinzento). Os átomos x da direita correspondem a *atom types* para os quais os seus parâmetros *vdw* são nulos ($\epsilon = 0 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Na Tabela III-2 encontram-se sumariadas as várias contribuições para $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ calculadas por integração termodinâmica. Verifica-se, claramente, que o catenano $\mathbf{1}^{2+}$ exhibe selectividade para o anião sulfato, uma vez que o valor de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ calculado a partir da mutação $\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$ é largamente positivo. As diversas contribuições para $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ mostram de forma inequívoca que a associação preferencial do catenano $\mathbf{1}^{2+}$ ao anião sulfato se deve, sobretudo, à sua carga. Ambos $\Delta\Delta H_{\text{associação}}$ e $T\Delta\Delta S_{\text{associação}}$ correspondentes à etapa de mutação de carga mostram-se largamente superiores aos seus análogos obtidos durante a mutação dos parâmetros de *van der Waals*, sugerindo ser este o factor determinante que rege a selectividade do catenano. Note-se que a natureza de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ ($12.93 \text{ kcal mol}^{-1}$) é simultaneamente entálpica e entrópica, sendo que a associação ao cloreto é favorecida entálpicamente ($-13.08 \text{ kcal mol}^{-1}$), mas desfavorecida entropicamente ($-26.01 \text{ kcal mol}^{-1}$), de tal modo que o balanço final favorece claramente a associação do anião sulfato.

O valor estimado para $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ de $12.93 \text{ kcal mol}^{-1}$, embora qualitativamente de acordo com o valor determinado experimentalmente ($0.62 \text{ kcal mol}^{-1}$), apresenta-se consideravelmente sobrestimado em cerca de 12 kcal mol^{-1} . Tal poder-se-á dever a vários factores: *i*) cargas atómicas parciais incorrectas, sobretudo as do anião *ii*) amostragem insuficiente do espaço das fases e/ou *iii*) interacções quânticas não contempladas pelo funcional de potencial clássico que está na base da mecânica e dinâmica molecular.

Tabela III-2. Energia livre de associação do anião cloreto ao catenano $\mathbf{1}^{2+}$, relativamente ao anião sulfato, e respectivas contribuições entrópicas ($T\Delta S$) e entálpicas (ΔH), em kcal mol^{-1} . ^{a)}

Mutação	$\Delta G_{\text{solatação}}$	$T\Delta S_{\text{solatação}}$	$\Delta G_{\text{interacção}}$	$T\Delta S_{\text{interacção}}$	$\Delta\Delta G_{\text{assoc.}}$	$T\Delta\Delta S_{\text{assoc.}}$	$\Delta\Delta H_{\text{assoc.}}$
$\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$	179.61	34.83	192.54	8.82	12.93 (0.62) ^{b)}	-26.01	-13.08
<i>carga</i>	185.37	29.07	196.98	4.08	11.61	-24.99	-13.38
<i>vdw</i>	-5.76	5.76	-4.44	4.74	1.32	-1.02	0.30

^{a)} $T = 300 \text{ K}$; desvios padrão relativos inferiores a 5%.

^{b)} Valor calculado a partir dos dados experimentais da Tabela III-1 ($\Delta\Delta G = -RT \ln[K_{\text{Cloreto}}/K_{\text{Sulfato}}]$).

Tabela III-3. Cargas atômicas parciais do anião SO_4^{2-} obtidas a partir do mapa de potencial electrostático calculado com as bases indicadas, e $\Delta\Delta G_{\text{assoc.}}$ calculado usando essas mesmas cargas.

	HF/6-31G*	HF/6-31+G*	HF/6-311+G*
S	1.3075 <i>e</i>	1.69260 <i>e</i>	1.7854 <i>e</i>
O	-0.8269 <i>e</i>	-0.92315 <i>e</i>	-0.9464 <i>e</i>
$\Delta\Delta G_{\text{assoc.}}$	16.00 kcal mol ⁻¹	12.93 kcal mol ⁻¹	13.37 kcal mol ⁻¹

O efeito das cargas do anião, referido no ponto *i*), pode ser avaliado através da utilização de cargas calculadas a partir de potenciais electrostáticos determinados usando conjuntos de funções base de tamanho diferente. Nesse sentido, foram efectuados os mesmos cálculos de integração termodinâmica usando cargas determinadas ao nível HF/6-31G* e HF/6-311+G*, apresentadas na Tabela III-3. Como facilmente se verifica, a utilização de bases de diferentes tamanhos produz cargas atômicas parciais consideravelmente diferentes. Porém, essa diferença não resulta numa melhoria significativa dos valores estimados para a energia livre de associação relativa, tendo-se obtido $\Delta\Delta G_{\text{associação}} = 16.00 \text{ kcal mol}^{-1}$ com a base 6-31G* e $13.37 \text{ kcal mol}^{-1}$ com a base 6-311+G, que continuam ainda longe do valor real ($0.62 \text{ kcal mol}^{-1}$). Este resultado sugere que a elevada discrepância registada entre o valor de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ estimado e determinado experimentalmente dever-se-á maioritariamente a outros factores que não as cargas do anião. No que toca ao ponto *ii*) (efeito da duração de amostragem), verificou-se que o aumento do tempo de recolha de dados de 200 para 500 ps não produziu efeitos significativos nas várias quantidades calculadas, sendo o valor final de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ estatisticamente igual ao apresentado na Tabela III-2. Apesar disso, todos os demais cálculos de integração termodinâmica acabaram por ser feitos usando um tempo de amostragem de 500 ps por ponto. Por fim, o ponto *iii*) apresenta-se como o que mais contribuirá para a discrepância registada. Note-se que o funcional de potencial utilizado não contempla polarizabilidade nem transferência de carga, fenómenos importantes quando se tratam de aniões com elevada carga negativa e em causa estão ligações de hidrogénio, como é o caso. Além dos três pontos acabados de referenciar, haverá certamente influência do solvente nos resultados obtidos, uma vez tratar-se de uma mistura de dois solventes que foram parametrizados de forma independente, e não com o objectivo de serem utilizados em conjunto.

Apesar das limitações encontradas na modelação fidedigna do anião sulfato por mecânica e dinâmica molecular, a caracterização dinâmica e estrutural dos vários complexos em solução foi eficazmente efectuada. Mais ainda, a selectividade do catenano $\mathbf{1}^{2+}$ para os aniões sulfato, cloreto e acetato foi qualitativamente prevista em concordância com os resultados experimentais, levando a que o objectivo global do trabalho tenha sido alcançado.

3.3 Conclusão

O catenano 1^{2+} e a sua associação aos aniões sulfato, cloreto e acetato, foram estudados através de métodos de mecânica e dinâmica molecular. A cavidade de ligação existente no interior do catenano, e definida pelos quatro protões amídicos, apresenta a complementaridade e pré-organização necessárias para poder estabelecer interacções associativas fortes com os aniões sulfato e cloreto, mas fracas com o anião acetato. Nas co-conformações de menor energia em fase gasosa dos complexos $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, $1^{2+}(\text{Cl}^-)$ e $1^{2+}(\text{Oac}^-)$, verificou-se que o anião sulfato é o que mais ligações de hidrogénio consegue estabelecer com os protões amídicos do catenano (seis ligações), seguido do cloreto (quatro ligações) e, por fim, do acetato (apenas três ligações).

A análise do comportamento dinâmico dos três complexos em solução 1:1 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ revelou que os aniões sulfato e cloreto se mantêm no interior da cavidade de ligação do catenano, e associados a este através de, pelo menos, quatro ligações de hidrogénio simultâneas aos protões amídicos. Ao contrário destes, o acetato estabelece apenas três ligações que, aliadas à parcial localização do anião no exterior da cavidade de ligação, indicam tratar-se do anião que mais fracamente interage com o catenano. Este resultado foi posteriormente corroborado pelos dados experimentais que indicaram uma constante de associação próxima de 0 M^{-1} .

Os cálculos de integração termodinâmica por dinâmica molecular forneceram a indicação da selectividade relativa do catenano 1^{2+} pelos aniões sulfato e cloreto. A energia livre de associação relativa ($12.93 \text{ kcal mol}^{-1}$), calculada a partir da mutação $\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$, revelou que o catenano é altamente selectivo para o anião sulfato. A associação preferencial do catenano a este anião, face ao cloreto, é motivada simultaneamente por contribuições de natureza entrópica e entálpica, o que é facilmente compreensível, uma vez tratar-se de um anião mais volumoso e portador de maior carga negativa que o cloreto. Isto traduz-se num melhor ajuste do sulfato à cavidade de ligação do catenano, num maior número de ligações de hidrogénio formadas, e numa maior estabilização da carga global do catenano e do sulfato.

Os resultados aqui apresentados, além de terem fornecido informações relevantes para construção do catenano 1^{2+} , foram posteriormente corroborados experimentalmente, validando assim a aplicação da mecânica e dinâmica molecular ao estudo deste sistema supramolecular.

3.4 Procedimento experimental

As simulações de mecânica e dinâmica molecular foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER9^[10]. A caracterização do catenano 1^{2+} , e dos aniões sulfato e acetato foi efectuada com parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[11], por intermédio do programa antechamber^[12], enquanto que os parâmetros para o anião cloreto foram os apresentados por Blas *et al.*^[7]. A descrição atomista dos solventes CH₃OH e CHCl₃ foi efectuada de acordo com Caldwell *et al.*^[8] e Fox *et al.*^[9], respectivamente. A obtenção de cargas atómicas parciais para um dos macrociclos do catenano e para os aniões acetato e sulfato foi efectuada por aplicação da metodologia RESP^[13, 14] ao mapa de potencial electrostático calculado ao nível HF/6-31G* (HF/6-31+G* para o sulfato), sobre geometrias previamente optimizadas ao nível B3LYP/6-31G* (B3LYP/6-31+G* para o sulfato), usando o programa Gaussian03^[15]. Foram também obtidas cargas ‘resp’ ao nível HF/6-31G* e HF/6-311+G* para o sulfato, cargas essas apenas utilizadas para comparação dos resultados de integração termodinâmica.

Os modelos iniciais dos complexos $1^{2+}(\text{SO}_4^{2-})$, $1^{2+}(\text{Cl}^-)$ e $1^{2+}(\text{Oac}^-)$ foram obtidos por montagem manual dos componentes respectivos. Estes foram submetidos a têmpera simulada^[16] em fase gasosa, que consistiu no aquecimento dos modelos a 1000 K e posterior arrefecimento lento até 0 K tendo-se, para tal, utilizado um passo de integração de 1fs e um valor de corte infinito. As co-conformações então obtidas foram, por fim, minimizadas por mecânica molecular através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de 0.0001 kcal mol⁻¹ fosse alcançado.

As co-conformações de menor energia obtidas foram introduzidas em caixas cúbicas de uma mistura 1:1 CH₃OH/CHCl₃ contendo cerca de 1200 moléculas de solvente. Os sistemas assim obtidos (complexo+solvente) foram então submetidos a uma relaxação inicial do soluto e do solvente por mecânica molecular, após a qual foram aquecidos, durante 50 ps de dinâmica molecular, a 300 K sob condições *NVT*. De seguida, a densidade global do sistema foi trazida a um equilíbrio, durante 500 ps de dinâmica molecular em condições *NpT*, tendo-se verificado que esta se manteve estável durante, pelo menos, os últimos 250 ps. Por fim, os sistemas foram submetidos a 10 ns de dinâmica molecular em condições *NpT* para recolha de dados, sendo as configurações dos sistemas guardadas a cada 100 passos de dinâmica. O algoritmo SHAKE^[17] foi utilizado em todas as simulações em solução e em todas as ligações envolvendo hidrogénio permitindo, desta forma, o uso de um passo de integração de 2fs. O cálculo directo de interacções *van der Waals* foi restringido a partículas separadas até 12 Å, enquanto que as interacções electrostáticas de longo

alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[18]. O controlo da temperatura foi efectuado através da dinâmica de *Langevin* usando uma frequência de colisão de 1.0 ps^{-1} .

Para o cálculo de $\Delta G_{\text{solvatação}}$, através de integração termodinâmica, foi preparado um sistema com o anião sulfato imerso numa caixa cúbica 1:1 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, contendo 632 moléculas de solvente, que foi submetido ao mesmo protocolo de equilibração acima descrito.

Todas as representações de estruturas moleculares foram efectuadas com o programa PyMOL^[19].

3.4.1 Integração termodinâmica

O cálculo da energia livre de associação ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) de $\mathbf{1}^{2+}$ ao anião cloreto, relativamente ao anião sulfato, foi efectuado a partir da seguinte expressão^[20]:

$$\Delta\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G_{\text{interacção}} - \Delta G_{\text{solvatação}} \quad (3.1),$$

onde $\Delta G_{\text{interacção}}$ corresponde à energia livre relativa de interacção do anião com o catenano (em solução) e $\Delta G_{\text{solvatação}}$ à energia livre relativa de solvatação dos aniões em solução (na ausência do catenano). Com o objectivo de calcular estas duas componentes, procedeu-se à mutação do anião sulfato no anião cloreto ($\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{Cl}^-$) através do acoplamento do parâmetro de ordem $\lambda \in [0;1]$ ao Hamiltoniano do sistema, de tal forma que para $\lambda = 0$ está-se em presença do sulfato ($H_{\lambda=0}$) e, para $\lambda = 1$, em presença do cloreto ($H_{\lambda=1}$). Por motivos operacionais, esta transformação foi ainda dividida em duas etapas, a primeira consistindo na transformação das cargas e a segunda na modificação dos parâmetros de *van der Waals*, de tal forma que ΔG_i ($i = \text{interacção/solvatação}$) é dado por:

$$\Delta G_i = \Delta G_{\text{transformação carga}} + \Delta G_{\text{modificação vdw}} \quad (3.2).$$

O Hamiltoniano interpolador nas etapas de transformação de cargas e modificação *vdw* foi dado por

$$H_{\lambda} = (1 - \lambda)H_{\lambda=0} + \lambda H_{\lambda=1} \quad (3.3)$$

e

$$H_{\lambda} = (1-\lambda)^6 H_{\lambda=0} + \left[1 - (1-\lambda)^6\right] H_{\lambda=1} \quad (3.4),$$

respectivamente, enquanto que o cálculo de ΔG_i ($i = \text{transformação das cargas} / \text{modificação vdw}$) foi efectuado a partir de^[20]:

$$\Delta G_i = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H_{\lambda}}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda \quad (3.5).$$

O integral acima foi estimado através de integração numérica pela regra do trapézio, a partir de 21 simulações independentes ($\Delta\lambda = 0.05$). Cada simulação consistiu em 50+500 ps de dinâmica molecular a 300 K e 1 atm, sendo os primeiros 50 ps dedicados à equilibração do sistema e os restantes 500 ps à acumulação de dados. Os desvios padrão associados aos valores de ΔG ($\sigma_{\Delta G}$), obtidos por integração termodinâmica, foram calculados a partir da expressão^[21, 22]

$$\sigma_{\Delta G} = \sqrt{\sum_i \left(\sigma \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda_i} \right) \Delta \lambda_i \right)^2} \quad (3.6),$$

onde $\sigma(\partial H/\partial \lambda_i)$ corresponde ao desvio padrão corrigido associado à média $\langle \partial H/\partial \lambda_i \rangle$ na simulação i e $\Delta \lambda_i = \lambda_i - \lambda_{i-1} = 0.05$. Os desvios padrão associados a $\Delta \Delta G_{\text{associação}}$ foram determinados pelo princípio da propagação de erros^[23].

3.5 Referências

- [1] P. A. Gale, *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250, 2917.
- [2] J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion receptor chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2006**.
- [3] R. Vilar, *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, 42, 1460.
- [4] M. D. Lankshear, P. D. Beer, *Accounts of Chemical Research* **2007**, 40, 657.
- [5] P. D. Beer, M. R. Sambrook, D. Curiel, *Chemical Communications* **2006**, 2105.
- [6] B. Q. Huang, S. M. Santos, V. Felix, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2008**, 4610.
- [7] J. R. Blas, M. Marquez, J. L. Sessler, F. J. Luque, M. Orozco, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 12796.
- [8] J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, 6208.
- [9] T. Fox, B. E. Thomas, M. McCarrick, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1996**, 100, 10779.
- [10] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [11] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, 25, 1157.
- [12] J. M. Wang, W. Wang, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2006**, 25, 247.
- [13] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, 97, 10269.
- [14] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 9620.
- [15] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev,

- A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Revision B.04 ed., Pittsburgh PA, USA, **2003**.
- [16] A. R. Leach, *Molecular modelling: principles and applications*, 2nd Edition, Prentice Hall, Harlow, England, **2001**.
- [17] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, 23, 327.
- [18] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, 98, 10089.
- [19] W. L. Delano, 1.1r1 ed., DeLano Scientific LLC, Palo Alto, CA, USA, **2008**.
- [20] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin **2007**.
- [21] J. L. Maccallum, D. P. Tieleman, *Journal of Computational Chemistry* **2003**, 24, 1930.
- [22] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*, Oxford University Press, Oxford, England **1987**.
- [23] J. N. Miller, J. C. Miller, *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*, 5th Edition, Pearson Prentice Hall, Harlow, England, **2005**.

4 Capítulo

*CIRCUM-ROTAÇÃO DE UM [2]CATENANO INDUZIDA E INIBIDA POR
ANIÕES*

CONTEÚDO

4.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	89
4.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	90
4.2.1. <i>Parametrização</i>	90
4.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	91
4.2.3. <i>Análise conformacional</i>	92
4.2.4. <i>Simulações em solução</i>	94
4.3. REMD – ‘ <i>REPLICA EXCHANGE MOLECULAR DYNAMICS</i> ’	98
4.3.1. <i>REMD – A metodologia</i>	99
4.3.2. <i>REMD – A aplicação</i>	101
4.4. CONCLUSÃO	106
4.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	108
4.5.1. <i>Potencial electrostático (Figura IV-3)</i>	109
4.5.2. <i>REMD</i>	109
4.6. REFERÊNCIAS	111

Resumo

Neste capítulo são apresentados os estudos computacionais sobre o primeiro catenano capaz de incorrer num movimento de circum-rotação induzido/inibido por aniões. As múltiplas simulações de mecânica e dinâmica molecular efectuadas suportam a existência do movimento de circum-rotação mediante desprotonação da função álcool de um dos macrociclos do catenano. Porém, esse movimento é inibido por aniões cloreto, que se associam ao catenano através de ligações de hidrogénio formadas com os quatro protões amídicos do receptor. Evidências adicionais da ocorrência de circum-rotação foram fornecidas pela análise energética e de componentes principais de uma simulação REMD.

4.1 Contextualização

Os catenanos, na qualidade de estruturas supramoleculares mecanicamente entrelaçadas, possuem características que lhes permitem, em muitos casos, funcionar como máquinas. Por máquina entende-se todo o mecanismo capaz de executar um dado movimento, ou tarefa, à custa do consumo de energia, em consequência de um estímulo externo^[1]. Ora, dada a capacidade dos catenanos para funcionarem como receptores em associações supramoleculares do tipo receptor-substrato, a disponibilidade/indisponibilidade de substrato poderá, em alguns casos, actuar como estímulo externo que os leva a executarem um movimento mecânico concreto. Nessas circunstâncias estar-se-á em presença de uma máquina molecular activada pelo substrato^[2-8].

Embora a natureza dos possíveis estímulos externos seja bastante diversificada, o uso de cátions como indutores/inibidores de movimento mecânico em catenanos tem dominado sobre aniões. De facto, o uso de aniões como estímulo externo tem-se restringido a máquinas moleculares baseadas em rotaxanos^[9-11], havendo por isso bastante espaço para inovação. Assim, e no sentido de utilizar aniões como estímulo à execução de movimentos mecânicos por parte de catenanos, foi sintetizado, em 2008^[12], o [2]catenano **1**⁺ apresentado na Figura IV-1a. Trata-se de um complexo supramolecular mecanicamente entrelaçado, formado por um macrociclo derivado de uma unidade piridínica e por um segundo derivado de uma unidade fenol. Ambos os macrociclos possuem dois grupos amida localizados de modo a formarem uma cavidade de ligação no [2]catenano contendo,

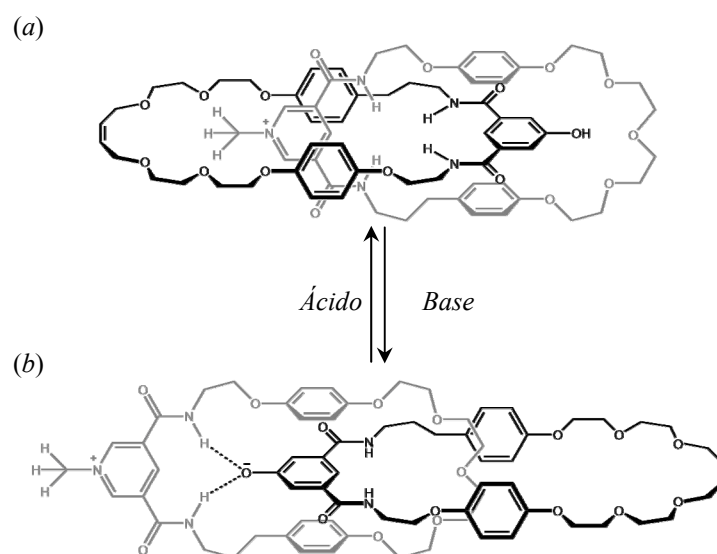


Figura IV-1. Estruturas dos [2]catenanos (a) **1**⁺ e (b) **1**. A conversão **1**⁺ → **1** e **1** → **1**⁺, e consequente indução de circum-rotação, é realizada mediante alcalinização e acidificação do meio, respectivamente.

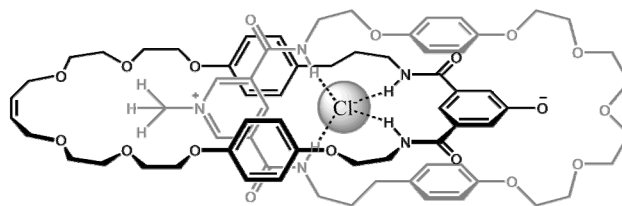


Figura IV-2. Estrutura do complexo supramolecular **1(Cl⁻)**.

no total, quatro centros dadores de prótons para ligações de hidrogénio, pré-organizados numa geometria aproximadamente tetraédrica. Mediante o pH do meio, o macrociclo fenólico pode incorrer num movimento de circum-rotação em torno do macrociclo piridínico, de tal forma que, por desprotonação do grupo hidroxilo em meio alcalino (Figura IV-1b), ocorre circum-rotação de modo a permitir o estabelecimento de ligações de hidrogénio entre o oxigénio do fenolato e os hidrogénios amídicos do macrociclo oposto. Porém, a associação de um anião cloreto na cavidade de ligação do [2]catenano inibe totalmente a circum-rotação (Figura IV-2).

Neste contexto, o [2]catenano **1/1⁺** apresenta-se como uma máquina molecular duplamente activada por aniões. Por um lado, a existência em meio básico do macrociclo derivado de fenolato leva à circum-rotação deste em torno do macrociclo piridínico; por outro, a adição de aniões cloreto faz reverter a circum-rotação. Tem-se, portanto, que em condições controladas de pH e de concentração de Cl⁻ se pode determinar qual a orientação relativa dos macrociclos no catenano, levando-a a alterar-se de acordo com as condições impostas por um agente externo.

De modo a obter-se uma visão mais aprofundada das características estruturais e dinâmicas demonstradas pelo catenano **1/1⁺** enquanto máquina supramolecular, foram realizados os estudos de mecânica e dinâmica molecular a seguir apresentados. Na verdade, e sobretudo devido ao processo de circum-rotação, o estudo deste mecanismo revelou-se um desafio estimulante.

4.2 Simulações de mecânica e dinâmica molecular

4.2.1 Parametrização

À semelhança do que aconteceu com os catenanos até aqui estudados, a parametrização dos [2]catenanos **1** e **1⁺** deu-se através da parametrização individual dos macrociclos que os constituem. Para tal, procedeu-se à optimização *ab initio* da geometria dos componentes considerados ao nível HF/6-31G*, seguindo-se a obtenção do mapa de potencial electrostático das geometrias

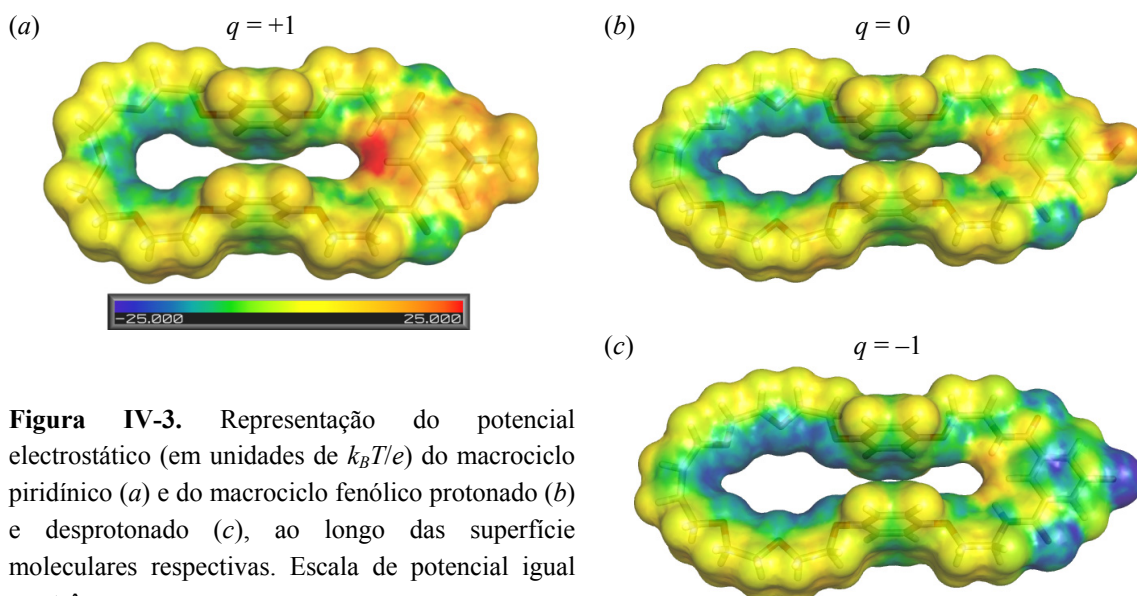


Figura IV-3. Representação do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) do macrociclo piridínico (a) e do macrociclo fenólico protonado (b) e desprotonado (c), ao longo das superfícies moleculares respectivas. Escala de potencial igual nos três casos.

otimizadas, também ao nível HF/6-31G*. A obtenção de cargas atômicas parciais foi realizada a partir da aplicação da metodologia RESP aos mapas de potencial electrostático atrás obtidos. Os demais parâmetros necessários foram retirados, com auxílio do programa antechamber, do campo de forças GAFF, exceptuando-se o anião cloreto, cujos parâmetros foram descritos de acordo com Blas *et al.*^[13]. A descrição atomista do acetonitrilo, usado como solvente, foi efectuada com recurso aos parâmetros reportados por Grabuleda *et al.*^[14]. No final do capítulo é efectuada a descrição pormenorizada dos procedimentos experimentais usados na execução deste trabalho.

4.2.2 Potencial electrostático

A representação gráfica dos potenciais electrostáticos gerados pelas cargas atômicas parciais atrás calculadas fornece indicações úteis quanto à localização de zonas de compatibilidade electrostática entre macrociclos e possíveis locais de associação do anião. Na Figura IV-3 são feitas essas representações para conformações *ideais* dos três macrociclos que constituem os catenanos **1** e **1**⁺, observando-se algumas particularidades importantes. Nos três macrociclos considerados, o local de maior potencial electrostático encontra-se situado em redor dos protões amídicos sendo simultaneamente notória a diminuição de intensidade desse mesmo potencial ao passar-se do macrociclo piridínico (carga total $q = +1$, Figura IV-3a) para o macrociclo fenólico protonado ($q = 0$, Figura IV-3b) e desprotonado ($q = -1$, Figura IV-3c). Este resultado sugere claramente que a associação do anião cloreto dar-se-á através de ligações de hidrogénio aos protões amídicos dos

dois macrociclos, uma vez que apenas estes originam zonas de potencial electrostático elevado, adequado à estabilização da carga negativa do anião. Olhando para o oxigénio do fenolato, a densidade de carga negativa em seu redor sugere que pode ocorrer circum-rotação no catenano **1**, sendo a estrutura resultante deste movimento estabilizada por ligações de hidrogénio entre este oxigénio e os protões amídicos do macrociclo piridínico. No entanto, quando protonado (catenano **1**⁺), a repulsão electrostática entre hidrogénios certamente inibirá a circum-rotação, ou poderá mesmo levar ao processo inverso. Neste caso, e de acordo com a Figura IV-1a, o potencial dentro da cavidade de ligação então formada levará à repulsão entre cadeias, sugerindo haver necessidade de um elemento estabilizador. Esse elemento poderá advir da rotação de um grupo amida do macrociclo fenólico, de tal forma que o oxigénio carbonílico fique orientado para o interior da cavidade, podendo assim estabelecer ligações de hidrogénio aos protões amídicos da cadeia piridínica. Simultaneamente, o protão fenólico poderá formar ligações de hidrogénio aos oxigénios da cadeia poliéter do macrociclo piridínico, o que não poderá ocorrer no catenano **1**.

4.2.3 Análise conformacional

De modo a obterem-se as co-conformações adequadas para os estudos em solução, efectuou-se uma análise conformacional dos complexos supramoleculares **1**, **1**⁺, **1**(Cl⁻) e **1**⁺(Cl⁻) em fase gasosa. Para tal, recorreu-se ao procedimento de têmpera simulada que consistiu no aquecimento das estruturas a 500 K e no seu posterior arrefecimento controlado até 0 K (ver procedimento experimental no final do capítulo).

A co-conformação de menor energia encontrada para o catenano **1**⁺ (Figura IV-4) exhibe os anéis piridina e fenol intercalados entre as duas hidroquinonas dos macrociclo opostos, numa disposição consistente com a existência de empilhamento- π . Simultaneamente, o protão fenólico encontra-se a interagir com o oxigénio central da cadeia poliéter do macrociclo piridínico através de uma ligação de hidrogénio ($d_{\text{O-H}\cdots\text{O}} = 1.81 \text{ \AA}$), enquanto que dois dos protões metílicos estabelecem ligações de hidrogénio com os quatro oxigénios centrais do segmento poliéter da cadeia fenólica ($2.49 < d_{\text{C-H}\cdots\text{O}} < 2.67 \text{ \AA}$). De acordo com o inferido a partir do estudo do potencial electrostático, os grupos amida do macrociclo piridínico encontram-se numa disposição *syn*, enquanto que os da unidade fenólica se dispõem de forma *anti*. Esta disposição das amidas permite a estabilização da densidade de carga positiva que se faz sentir no interior da cavidade de ligação, ao permitir a formação de duas ligações de hidrogénio entre os protões amídicos *syn* e o oxigénio carbonílico *anti* ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2.23 \text{ e } 2.35 \text{ \AA}$), tal como foi postulado anteriormente.

Considerando a co-conformação de menor energia encontrada para o catenano **1** (Figura IV-4), observa-se que, relativamente ao catenano 1^+ , ocorreu a circum-rotação do macrociclo fenolato em torno do macrociclo piridínico, permitindo que duas ligações de hidrogénio se formem entre o oxigénio do fenolato e os protões amídicos do macrociclo complementar ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 1.92$ e 2.30 Å). Simultaneamente, os dois protões amídicos da cadeia aniónica estabelecem três ligações com dois oxigénios da cadeia poliéter do macrociclo piridínico ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 2.21, 2.32$ e 2.78 Å). Em consequência da disposição em concha da cadeia piridínica, é ainda possível uma ligação de hidrogénio adicional fraca entre um hidrogénio metílico desta e um oxigénio carbonílico da cadeia complementar ($d_{\text{C-H}\cdots\text{O}} = 2.56$ Å).

A descrição das co-conformações de menor energia obtidas para os complexos supramoleculares $1(\text{Cl}^-)$ e $1^+(\text{Cl}^-)$ é genericamente semelhante (Figura IV-4). Em ambas, o anião cloreto situa-se no interior da cavidade de ligação definida pelos quatro protões amídicos, estabelecendo com estes ligações de hidrogénio com comprimentos $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$ a variar entre 2.27 e 2.60 Å, no complexo $1^+(\text{Cl}^-)$, e 2.26 e 2.50 Å, no complexo $1(\text{Cl}^-)$. Simultaneamente, os protões metílicos interagem com quatro oxigénios do segmento poliéter do macrociclo fenólico/fenolato, através da formação de cinco ligações de hidrogénio com comprimentos a variarem entre 2.56 e 2.84 Å, e 2.49 e 2.63 Å, no complexo $1^+(\text{Cl}^-)$ e $1(\text{Cl}^-)$, respectivamente. Considerando $1^+(\text{Cl}^-)$, é

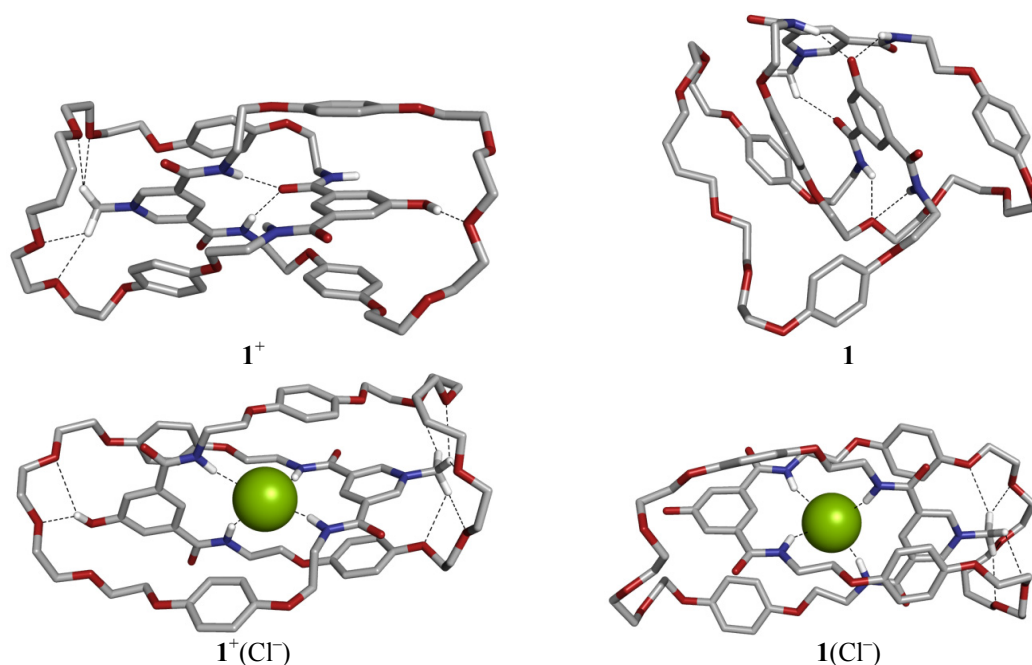


Figura IV-4. Co-conformações de menor energia encontradas para os complexos supramoleculares indicados. Para bem da clareza das representações, apenas alguns hidrogénios são mostrados. Código de cores: carbono/cinza; oxigénio/vermelho; azoto/azul; hidrogénio/branco e cloro/verde. Ligações de hidrogénio representadas a tracejado preto.

ainda encontrada uma ligação de hidrogénio adicional entre o hidrogénio do grupo hidroxilo e o oxigénio central do segmento poliéter da cadeia complementar ($d_{\text{O-H}\cdots\text{O}} = 2.10 \text{ \AA}$). Em ambos os complexos supramoleculares em causa, a disposição global não paralela dos anéis aromáticos das hidroquinonas que ladeiam as unidades fenol/fenolato e piridina não é consistente com a existência de empilhamento- π .

As co-conformações de menor energia até aqui apresentadas são consistentes com os dados experimentais de que se dispõe^[12, 15]. A co-conformação obtida para o complexo **1**(Cl⁻) sugere claramente que a presença do anião cloreto na cavidade de ligação bloqueia a circum-rotação do macrociclo fenolato em torno do macrociclo piridínico, uma vez que não só impossibilita a circum-rotação, como também impede a formação de ligações de hidrogénio entre o oxigénio do fenolato e os protões amídicos.

Embora as co-conformações obtidas em fase gasosa para as estruturas supramoleculares em estudo estejam de acordo com os dados experimentais, é necessário averiguar o comportamento dinâmico destas em solução de acetonitrilo (solvente usado experimentalmente). Esses resultados são apresentados de seguida.

4.2.4 Simulações em solução

O estudo do comportamento dinâmico em solução das co-conformações de menor energia obtidas para as espécies **1**⁺, **1**, **1**⁺(Cl⁻) e **1**(Cl⁻) foi efectuado inserindo estas em caixas cúbicas de acetonitrilo (com dimensões aproximadas de $45 \times 45 \times 45 \text{ \AA}^3$), contendo cerca de 1000 moléculas de solvente. Os sistemas assim formados (complexo+CH₃CN) foram minimizados, aquecidos a 300 K, equilibrados até densidade constante ($0.735 \pm 0.002 \text{ g cm}^{-3}$) e submetidos a 10 ns de dinâmica molecular para recolha de dados.

A co-conformação de menor energia obtida para o catenano **1**⁺ em fase gasosa (Figura IV-4) é aparentemente estável em solução de acetonitrilo. As duas ligações de hidrogénio entre os protões amídicos do macrociclo piridínico e o oxigénio carbonílico do macrociclo complementar, existentes na co-conformação em fase gasosa, são registadas ao longo dos 10 ns de simulação, com comprimentos médios* de $2.3_7 \pm 0.3_3$ e $2.4_0 \pm 0.3_2 \text{ \AA}$. O mesmo acontece com a ligação de hidrogénio entre o protão fenólico e o oxigénio central do segmento poliéter da cadeia complementar, apesar de, em solução, o oxigénio aceitador da ligação poder alternar. As distâncias O-H \cdots O_{éter} (Figura IV-5a) indicam que a ligação dá-se preferencialmente ao oxigénio central do

* média \pm desvio padrão; $N = 50000$.

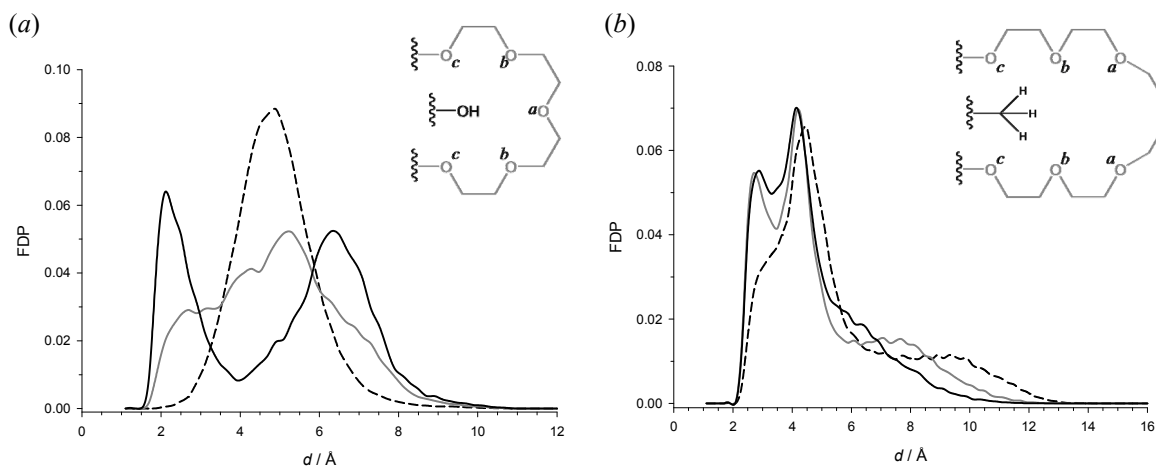


Figura IV-5. Densidades de probabilidade associadas às distâncias, medidas no catenano 1^+ , entre: (a) o próton fenólico e os oxigénios do segmento poliéter do macrociclo piridínico e (b) os prótons metílicos e os oxigénios poliéter do macrociclo fenólico. Em ambos os gráficos, as curvas a preto, cinzento e tracejado correspondem às distâncias aos oxigénios a , b e c indicados, respectivamente (distâncias equivalentes estão condensadas numa só curva).

segmento, embora também se possa dar, mas com menos frequência, aos dois oxigénios vizinhos. Pontualmente, registaram-se distâncias O–H \cdots O consistentes com a ocorrência de ligação de hidrogénio aos oxigénios das hidroquinonas. As densidades de probabilidade associadas às distâncias entre os prótons do grupo metilo e os oxigénios poliéter do macrociclo fenólico (Figura IV-5b) apontam para a existência de ligação de hidrogénio entre estes, ligações essas que se dão com maior probabilidade aos quatro oxigénios centrais do segmento. A conjugação global destes resultados aponta para uma elevada estabilidade desta co-conformação do catenano 1^+ em solução de acetonitrilo, havendo múltiplas ligações de hidrogénio passíveis de serem estabelecidas entre locais de ligações complementares.

À semelhança do verificado para o catenano 1^+ , a adição do solvente em torno da disposição parcialmente enrolada do catenano **1** em fase gasosa (Figura IV-4) não conduz a mudanças conformacionais significativas. Ao longo dos 10 ns de simulação, verifica-se que o oxigénio do fenolato permanece continuamente ligado aos prótons amídicos do macrociclo piridínico através de ligações de hidrogénio, cujos comprimentos médios se situam nos $2.1_9 \pm 0.2_6$ Å e $2.2_8 \pm 1.6_1$ Å. Durante cerca de 30 % da simulação registam-se distâncias entre os prótons amídicos do macrociclo fenolato e os oxigénios do segmento poliéter do macrociclo complementar consistentes com a existência de ligações de hidrogénio, podendo estas ocorrer simultaneamente com dois daqueles átomos de oxigénio. Porém, a ligação de hidrogénio existente na co-conformação de menor energia entre o oxigénio do grupo amida e o próton metílico é interrompida, não se voltando a observar a aproximação entre ambos ao longo dos 10 ns de simulação. Estes

resultados sugerem que esta co-conformação pode ser a mais favorável em solução, uma vez serem possíveis dois conjuntos de interações de hidrogénio que permitem uma estabilização global da distribuição de potencial electrostático, em virtude da complementaridade entre densidades (ver Figura IV-3). Porém, e uma vez que a desprotonação do catenano 1^+ constitui o ponto de partida do movimento de circum-rotação, uma co-conformação de 1 análoga à representada na Figura IV-4 para 1^+ , poderá mostrar-se energeticamente acessível em solução, podendo mesmo ser tão, ou mais, provável que a co-conformação acabada de descrever. Perante tal possibilidade, a demonstração da ocorrência de circum-rotação não pode ser neste momento feita sendo, para tal, necessárias mais algumas simulações (ver adiante).

O comportamento do complexo supramolecular $1^+(\text{Cl}^-)$ em solução é, exceptuando algumas diferenças subtis, mas importantes, bastante semelhante ao registado para o complexo 1^+ . As densidades de probabilidade associadas às distâncias entre os protões do grupo metilo e os oxigénios poliéter do macrociclo piridínico (Figura IV-6b) são em tudo semelhantes às apresentadas na Figura IV-5b para 1^+ , indicando haver formação e quebra de ligações de hidrogénio entre ambos. Simultaneamente, as densidades de probabilidade associadas às distâncias entre o protão hidroxílico e os oxigénios do segmento poliéter do macrociclo complementar apresentam, relativamente às registadas para 1^+ , picos melhor definidos e deslocados para menores distâncias (Figura IV-6a), indicando claramente haver formação de ligações de hidrogénio aos oxigénios centrais do segmento mais curtas e duradouras que as encontradas em 1^+ . Pela monitorização das distâncias entre os protões amídicos e o anião cloreto, verifica-se a permanente presença do anião na cavidade de associação do receptor ao longo dos 10 ns de simulação, sendo as distâncias médias $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$ de $2.4_8 \pm 0.1_9$, $2.4_9 \pm 0.1_9$, $2.5_2 \pm 0.1_9$ e $2.6_1 \pm 0.2_1$ Å. Estes resultados

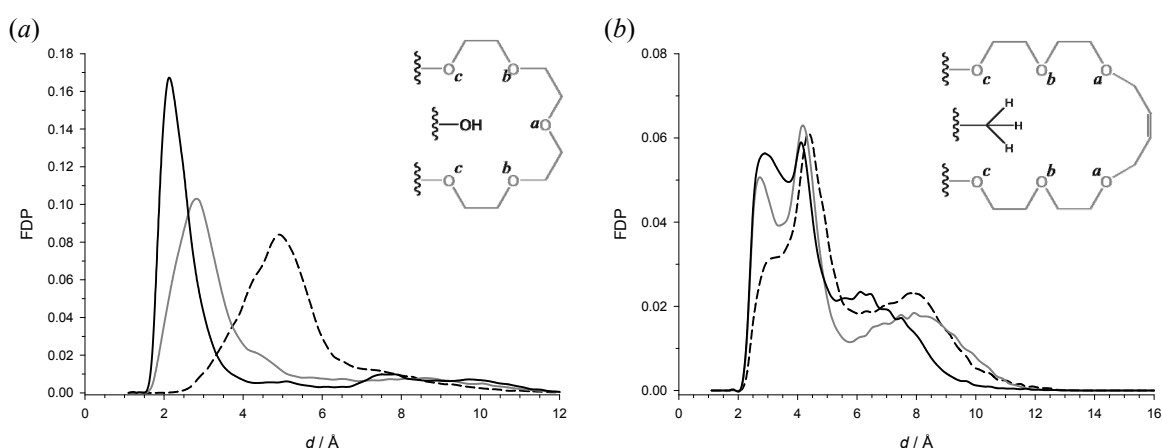


Figura IV-6. Densidades de probabilidade associadas às distâncias, medidas no catenano $1^+(\text{Cl}^-)$, entre: (a) o protão hidroxílico e os oxigénios do segmento poliéter do macrociclo piridínico e (b) os protões metílicos e os oxigénios poliéter do macrociclo fenólico. Em ambos os gráficos, as curvas a preto, cinzento e tracejado correspondem às distâncias aos oxigénios *a*, *b* e *c* indicados, respectivamente (distâncias equivalentes estão condensadas numa só curva).

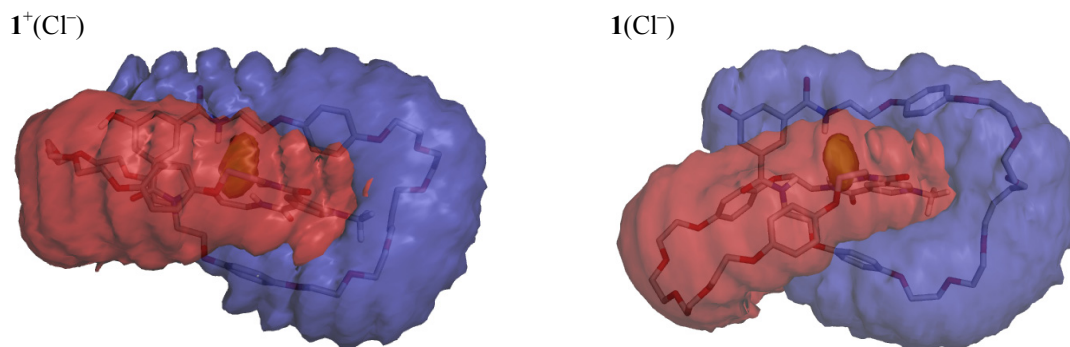


Figura IV-7. Superfícies de isoprobabilidade ($p = 0.999$) correspondentes às posições ocupadas pelos componentes do complexo $1^+(\text{Cl}^-)$ e $1(\text{Cl}^-)$ em solução, ao longo dos 10 ns de simulação. A superfície azul, vermelha e verde são devidas ao macrociclo fenol/fenolato, piridínico e ao anião cloreto, respectivamente.

mostram que a presença do anião cloreto no interior da cavidade de ligação leva, relativamente a 1^+ , a uma diminuição global da mobilidade dos dois macrociclos que compõem o catenano, permitindo deste modo a formação de ligações de hidrogénio mais curtas e duráveis. Na Figura IV-7 encontram-se representadas as isosuperfícies correspondentes a 99.9% das posições relativas tomadas pelos componentes que constituem $1^+(\text{Cl}^-)$ ao longo da simulação. Aí é denotada a disposição preferencialmente alongada tomada pelo complexo em solução, como consequência da imobilização dos segmentos poliéter pelas ligações de hidrogénio aos protões hidroxílicos e metílicos.

A influência do solvente no complexo $1(\text{Cl}^-)$ não leva a alterações significativas da conformação de menor energia encontrada em fase gasosa (ver Figura IV-4). Ao longo dos 10 ns de simulação, observa-se a presença sistemática do anião cloreto no interior da cavidade de ligação, estabelecendo ligações de hidrogénio aos quatro protões amídicos, com comprimentos médios de $2.6_0 \pm 0.2_2$ e $2.5_9 \pm 0.2_2$ Å, para os protões do macrociclo fenolato, e $2.4_6 \pm 0.1_8$ e $2.4_6 \pm 0.1_8$ Å, para os do macrociclo piridínico. A maior densidade de carga positiva em torno dos protões amídicos do macrociclo piridínico, em comparação com a do macrociclo fenolato (ver Figura IV-3), leva a ligações de hidrogénio mais curtas e com menor variabilidade, sugerindo que o anião cloreto se encontra mais fortemente associado ao fragmento piridínico. As distâncias C–H \cdots O registadas entre os protões metílicos e os seis oxigénios do segmento poliéter do macrociclo fenolato são consistentes com a existência de interações de hidrogénio, em consequência da complementaridade entre a densidade electrónica positiva do anel piridina e a densidade negativa dos oxigénios do segmento. Porém, esta complementaridade não se observa entre o anel fenolato, em particular o seu oxigénio, e o segmento poliéter do macrociclo piridínico, pelo que em consequência da repulsão electrostática verificada, as cinco distâncias $\text{O}_{\text{fenolato}} \cdots \text{O}_{\text{éter}}$ nunca são menores que 3.5 Å, sendo os valores médios registados sistematicamente superiores a 8 Å. Quando

se olha para as distribuições espaciais ($p = 0.999^\dagger$) dos três componentes que constituem o complexo $1(\text{Cl}^-)$ ao longo do tempo (Figura IV-7), verifica-se claramente que o anel fenolato se encontra maioritariamente exposto ao solvente, não devido às interações favoráveis que estabelece com este, mas devido à repulsão electrostática causada pelos oxigénios do segmento poliéter. Este resultado sugere que possa ser esta repulsão que induz o processo de circum-rotação aquando da desprotonação do fenol no catenano 1^+ .

4.3 REMD – ‘Replica Exchange Molecular Dynamics’

Até aqui foi mostrada a estabilidade em acetonitrilo das co-conformações apresentadas na Figura IV-4 para os complexos supramoleculares 1^+ , 1 , $1^+(\text{Cl}^-)$ e $1(\text{Cl}^-)$. No que concerne aos complexos contendo cloreto, as simulações de dinâmica molecular mostraram a sua estabilidade em solução, estabilidade essa que advém das ligações de hidrogénio formadas entre o anião e os quatro prótons amídicos do catenano. Trata-se, na verdade, da única forma da associação do anião cloreto ao catenano dar-se eficientemente, de tal modo que no complexo $1(\text{Cl}^-)$ a circum-rotação do macrociclo fenolato é impedida. No que respeita 1^+ e 1 , a sua estabilidade em solução também foi atestada, embora a co-conformação estudada para catenano 1 (doravante denominada $1c$ – co-conformação ‘circum-rodada’) não tenha sido demonstrada como sendo a mais favorecida em solução. Na verdade, é possível para o catenano 1 uma co-conformação (denominada $1nc$ – ‘não circum-rodada’) análoga à encontrada para o catenano 1^+ , obtida mediante desprotonação do fenol (Figura IV-8). Trata-se, efectivamente, da co-conformação de partida para a circum-rotação. Porém, é necessário averiguar qual das duas é mais favorecida energeticamente em solução, de

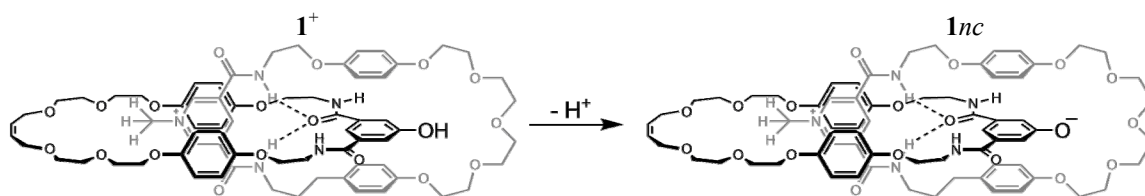


Figura IV-8. Obtenção da co-conformação $1nc$ a partir da desprotonação, em meio básico, da função fenol de 1^+ .

$^\dagger p \equiv \text{probabilidade}$

modo a assim demonstrar-se a ocorrência de circum-rotação no catenano **1**.

De modo a clarificar a nomenclatura utilizada de ora em diante para as duas co-conformações em estudo do catenano **1**, denominem-se de **1nc** e **1c** as co-conformações ‘*não circum-rodadas*’ e ‘*circum-rodadas*’, respectivamente. A questão a que se pretende responder neste momento é: das duas co-conformações **1nc** de **1c**, qual é mais estável em solução de acetonitrilo? No sentido de responder a esta questão, recorreu-se à metodologia REMD – *Replica Exchange Molecular Dynamics*.

4.3.1 REMD – A metodologia

Na metodologia REMD são realizadas, para o sistema em estudo, uma série de simulações convencionais de dinâmica molecular[‡] a diferentes temperaturas (réplicas)^[21-28]. A gama de temperaturas deverá ir desde aquela à qual se pretende determinar as propriedades do sistema (temperatura de referência), até valores superiores, aos quais o sistema deverá possuir energia cinética suficiente para que seja capaz de ultrapassar as barreiras de energia potencial que separam transições conformacionais significativas, e que geralmente impedem que sejam observadas durante uma simulação convencional à temperatura de referência. Frequentemente, a gama de temperaturas em causa varia entre 300 e 600K^[28]. Em intervalos regulares, as temperaturas a que estão a ser simuladas as diferentes réplicas, e que originam conformações distintas do sistema, são trocadas de acordo com um critério de *Metropolis* (que leva em conta a probabilidade de cada conformação ser amostrada às várias temperatura)^[27], levando a que diferentes conformações possam ser amostradas à temperatura de referência.

De forma resumida, considerem-se N cópias isoladas do sistema em estudo (réplicas), a N temperaturas distintas. Representando por q^i , p^i e T_m ($i, m = 1, \dots, N$) as posições, momentos e temperaturas de cada réplica, respectivamente, tem-se que a probabilidade de equilíbrio para este *ensemble* generalizado é dado por^[28]

$$W(p^i, q^i, T_m) = \exp \left[- \sum_{i=1}^N \frac{1}{k_B T_m} H(p^i, q^i) \right] \quad (4.1),$$

onde k_B é a constante de *Boltzmann* e $H(p^i, q^i)$ o Hamiltoniano. Fazendo

[‡] Também é possível que sejam simulações Monte Carlo^[16-20].

$$x_m^i := \{p^i, q^i, T_m\} \quad (4.2),$$

pode definir-se um estado possível X do *ensemble* generalizado do seguinte modo:

$$X = \{x_1^{i(1)}, \dots, x_N^{i(N)}\} \quad (4.3).$$

Suponha-se que se pretende permutar as réplicas i e j que se encontram a ser simuladas às temperaturas T_m e T_n , respectivamente:

$$X = \{\dots, x_m^i, \dots, x_n^j, \dots\} \rightarrow X' = \{\dots, x_m^j, \dots, x_n^i, \dots\} \quad (4.4).$$

De modo a manter o balanço detalhado deste *ensemble* generalizado, é necessário que se satisfaça a reversibilidade microscópica, de tal forma que

$$W(X) p(X \rightarrow X') = W(X') p(X' \rightarrow X) \quad (4.5),$$

onde $p(X \rightarrow X')$ é a probabilidade de a permuta entre os estado X e X' ocorrer. Ora, substituindo a equação (4.1) na equação (4.5) obtém-se, em condições de equilíbrio:

$$\begin{aligned} & \exp \left[-\frac{1}{k_B T_m} H(p^i, q^i) - \frac{1}{k_B T_n} H(p^j, q^j) \right] p(X \rightarrow X') = \\ & = \exp \left[-\frac{1}{k_B T_m} H(p^j, q^j) - \frac{1}{k_B T_n} H(p^i, q^i) \right] p(X' \rightarrow X) \end{aligned} \quad (4.6).$$

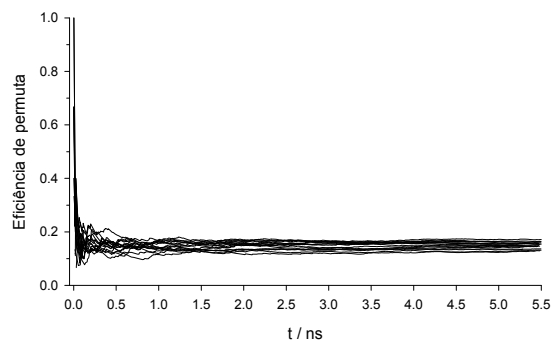
A substituição do Hamiltoniano H pela energia potencial U da réplica pode ser efectuada sempre que se está em condições NVT , uma vez que em tais circunstâncias a componente do momento linear pode ser removida das equações anteriores. Assim, e por fim, a probabilidade p da permuta ocorrer é dada por

$$p = \min \left(1, \exp \left[\left(\frac{1}{k_B T_m} - \frac{1}{k_B T_n} \right) (U(q^i) - U(q^j)) \right] \right) \quad (4.7).$$

Numa simulação REMD, as várias réplicas são simuladas simultaneamente a várias temperaturas, de forma independente e durante M passos de dinâmica, findos os quais ocorre uma tentativa de permuta entre pares de réplicas, e cuja probabilidade de sucesso é dada pela equação (4.7). Se a permuta ocorrer, as velocidades atómicas são escaladas de acordo com a nova temperatura; caso contrário, cada réplica simulará outros M passos à mesma temperatura, até que uma nova tentativa de permuta seja efectuada.

Tabela IV-1. Temperaturas usadas na metodologia REMD.

T / K	
300.00	404.34
311.40	419.70
323.24	435.66
335.53	452.22
348.28	469.41
361.52	487.25
375.26	505.77
389.53	525.00

**Figura IV-9.** Evolução da taxa de aceitação de permuta das 16 réplicas ao longo dos 5.5 ns de simulação REMD.

4.3.2 REMD – A aplicação

Para que uma simulação REMD seja eficiente, cada réplica deverá passar períodos de tempo semelhantes em cada temperatura, de tal modo que o fluxo de conformações entre temperaturas seja igual. Sabendo que para um sistema em equilíbrio a sua energia potencial média U varia, grosso modo, linearmente com a temperatura e com o número de átomos que o constituem^[29], esse fluxo pode ser controlado através da manipulação das temperaturas e/ou do número de átomos que compõem o sistema[§]. Nesse sentido, no trabalho a seguir apresentado recorreu-se a um modelo de solvente híbrido e à utilização de 16 réplicas simuladas a temperaturas exponencialmente espaçadas entre 300 e 525 K (Tabela IV-1). Por um lado, a utilização do modelo híbrido de solvente (soluto imerso numa esfera de solvente explícito, que por sua vez é rodeado de um modelo de solvente contínuo) permite a diminuição do número de átomos que compõem o sistema e, consequentemente, aumentar a probabilidade de aceitação das permutas; por outro lado, a utilização de 16 temperaturas exponencialmente espaçadas leva, não só ao aumento da probabilidade de aceitação das permutas, como à uniformização do fluxo de réplicas entre temperaturas. Porém, o uso de um modelo híbrido de solvente apenas foi utilizado para o cálculo das probabilidades de aceitação de permutas (equação(4.7)), sendo toda a dinâmica molecular realizada em condições de fronteira periódica com solvente explícito. No total, foram realizadas 16 réplicas de 5.5 ns de dinâmica molecular, às temperaturas indicadas na Tabela IV-1, tendo

[§] No contexto de simulações ‘full atoms’, a manipulação do número de átomos só faz sentido em simulações com solvente explícito, uma vez que aí se pode diminuir/aumentar o número de moléculas de solvente; nos restantes casos não se pode remover átomos do objecto em estudo. Porém, em simulações mesoscópicas, é possível diminuir/aumentar o grau de particularização do sistema^[29].

inicialmente as co-conformações **1nc** e **1c** sido aleatoriamente distribuídas pelas temperaturas indicadas obtendo-se, assim, 8+8 réplicas contendo as duas co-conformações em estudo.

Na análise de uma simulação REMD existem três requisitos que devem ser verificados para assegurar o seu sucesso: *i*) distribuição óptima das temperaturas, *ii*) número adequado de réplicas e *iii*) uso de temperaturas suficientemente altas para impedir aprisionamento de réplicas em mínimos locais da hiper-superfície de energia potencial. Para o sistema em estudo, a análise das curvas relativas à evolução das taxas de aceitação de permuta de cada réplica ao longo dos 5.5 ns de simulação REMD, mostradas na Figura IV-9, dá indicações acerca da validação dos requisitos (*i*) e (*ii*). Em primeiro, a uniformidade das taxas em torno de 0.15, a partir dos primeiros 1.5 ns de simulação, indica haver um fluxo constante e igual de réplicas entre temperaturas baixas ↔ altas, satisfazendo o requisito *i*). Em segundo, a taxa média de aceitação de 0.15 (15% das tentativas de permuta são aceites) é suficientemente elevada** para que o requisito *ii*) seja também verificado. Por fim, o ponto *iii*) é neste caso naturalmente verificado, uma vez que ambas as co-conformações em estudo foram incorporadas nas réplicas iniciais aquando da montagem da simulação.

Tendo-se verificado a validade dos três requisitos, o cálculo das propriedades desejadas do sistema equilibrado à temperatura de referência de 300 K pode ser efectuado, bastando para isso desprezar os primeiros 1.5 ns de simulação, e analisar apenas a trajectória das réplicas a 300 K (temperatura de referência). A esta temperatura, e no final da simulação, a metodologia terá amostrado o espaço das fases do catenano **1**, de tal forma que as duas co-conformações **1nc** e **1c** terão sido amostradas de acordo com uma distribuição de *Boltzmann*, uma vez que as taxas de aceitação das permutas convergiu. Resta, então, analisar a trajectória e determinar qual a co-conformação mais frequente ao longo dos 4 ns. Uma forma de o conseguir consiste em efectuar uma análise multivariada por componentes principais^[30] das 3×176 componentes das coordenadas atómicas que caracterizam as co-conformações do catenano **1**.

A análise por componentes principais da trajectória a 300K foi executada do seguinte modo^[31-33]:

- i*) As 20 000 estruturas de **1** registadas ao longo dos 4 ns finais da simulação REMD, foram ajustadas à co-conformação inicial do conjunto, de modo a eliminação os graus de liberdade referentes a movimentos de rotação e translação das mesmas. O ajuste foi efectuado por minimização do desvio quadrático médio (*rmsd*) entre as cadeias piridínicas;
- ii*) Partindo do conjunto ajustado, calculou-se a matriz de covariância;
- iii*) Por diagonalização da matriz covariância, calculou-se os vectores (chamados de componentes) e valores próprios da mesma.

** Valores superiores a 0.1 indicam o uso de um número adequado de réplicas^[27].

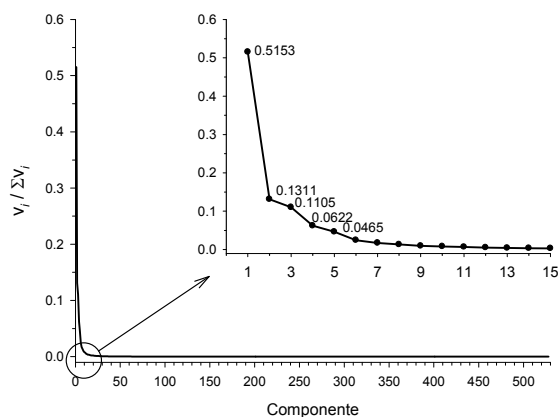


Figura IV-10. Valores próprios normalizados ($\Sigma v_i = 1$) associados a cada componente.

De acordo com a análise de componentes principais, os vectores próprios calculados formam uma base na qual é possível exprimir toda a trajectória, sendo os valores próprios uma medida da fracção da variância da amostra explicada pelos respectivos vectores. Na Figura IV-10 encontram-se representados os valores próprios normalizados associados a cada componente, verificando-se que os cinco primeiros componentes são responsáveis pela explicação de 87% da variância registada entre as 20 000 estruturas. Felizmente a inspecção visual mostrou que os três primeiros componentes (*pc* – componentes principais, representados na Figura IV-11) são suficientes para descrever a posição do esqueleto carbonado do macrociclo fenolato relativamente ao macrociclo piridínico, pelo que a dimensionalidade do problema se reduz de 528 para 3.

A projecção da trajectória nesses três componentes permite obter os pesos com que cada *pc* contribui para cada estrutura, pelo que a classificação dos pesos obtidos em histogramas bidimensionais fornece informação acerca da frequência com que cada co-conformação surge ao longo da trajectória. Na Figura IV-12 encontram-se representados, sob a forma de gráfico de

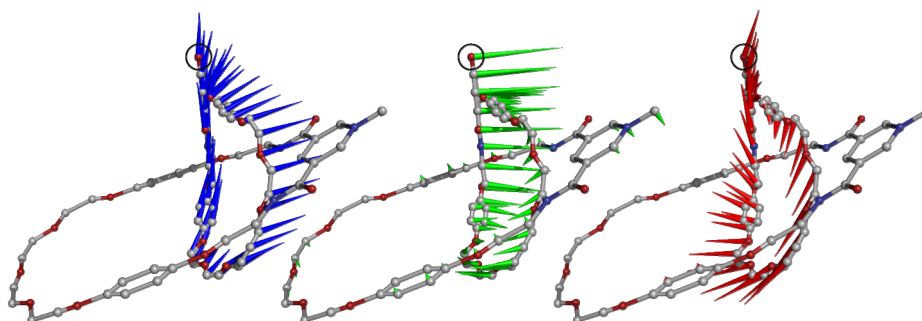


Figura IV-11. Representações porco-espinho de pc_1 , pc_2 e pc_3 (cones azuis, verdes e vermelhos, respectivamente) aplicados sobre a estrutura média de referência. Os hidrogénios, e respectivos componentes vectoriais, não são mostrados para bem da clareza da representação. A linha a preto circunscreve o oxigénio do fenolato. Código de cores igual ao da Figura IV-4.

contornos preenchidos, os histogramas normalizados (Σ ocorrências = 1) dos pesos de pc_1 vs pc_2 , pc_1 vs pc_3 e pc_2 vs pc_3 , assim como a indicação das zonas que caracterizam as co-conformações **1nc** e **1c**. Como facilmente se constata pela cor das zonas correspondentes, a ocorrência da co-conformação **1nc** é, relativamente à **1c**, negligenciável. Uma vez que uma simulação REMD equilibrada tende a amostrar o sistema de acordo com uma distribuição de *Boltzmann*, tal significa que, de facto, a co-conformação **1c** é mais estável em solução do que a **1nc**. Porém, a existência de zonas de elevada intensidade em torno de ($pc_1 = 60$, $pc_3 = 15$) e, em menor extensão, de ($pc_1 = 45$, $pc_2 = -30$), indica claramente existir uma co-conformação não considerada até aqui, e que domina uma parte considerável deste espaço conformacional reduzido. Trata-se de uma co-conformação de transição entre **1nc** e **1c**, a qual se encontra representada na (Figura IV-13). Esta estrutura apresenta alguma estabilidade devido às ligações de hidrogénio estabelecidas entre os prótons amídicos do macrociclo piridínico e os oxigénios do segmento poliéter do macrociclo fenolato, e à complementaridade electrostática entre a unidade piridínica e o segmento poliéter do macrociclo fenolato. Note-se, contudo, que a mancha atrás referida no gráfico de pc_1 vs pc_3 é a projecção neste

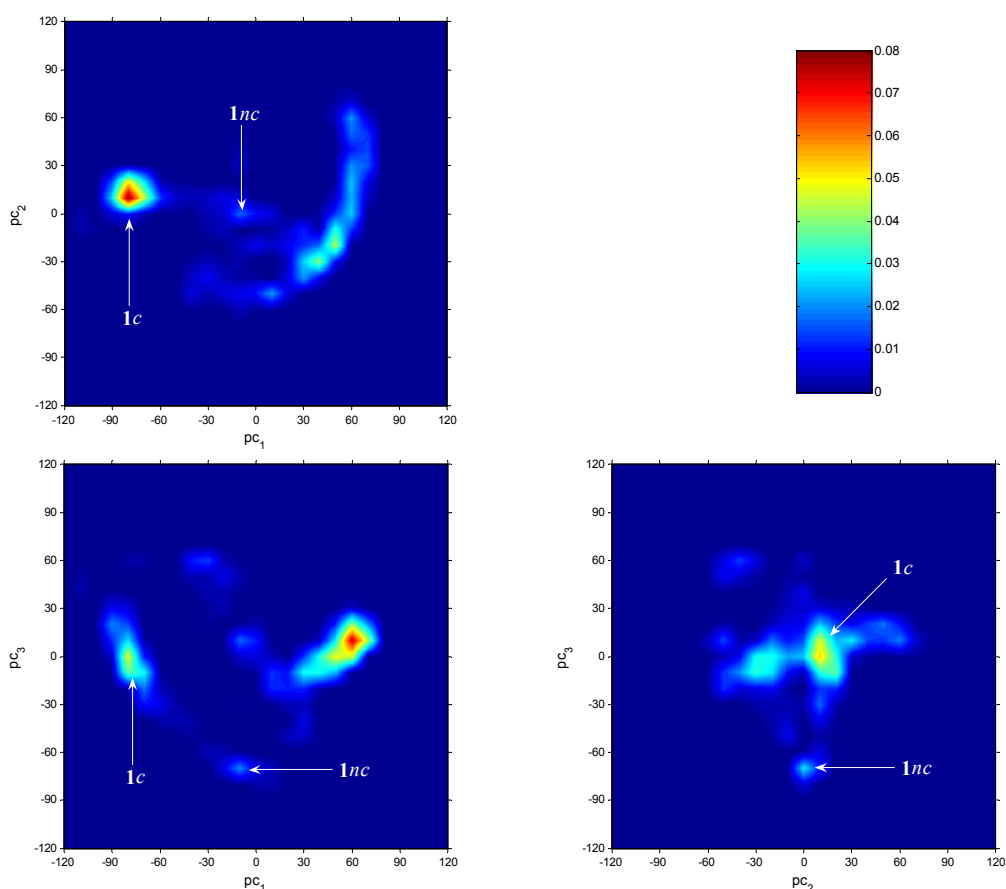


Figura IV-12. Gráficos de contornos (com preenchimento) dos histogramas dos pesos de pc_1 , pc_2 e pc_3 , e respectiva escala.

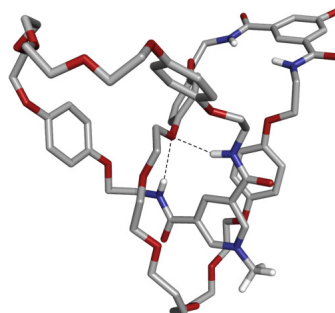


Figura IV-13. Estrutura representativa da co-conformação de transição **1nc** → **1c** obtida pela simulação REMD a 300K. Código de cores igual ao da Figura IV-4.

plano da banda visível no gráfico de pc_1 vs pc_2 , não sendo produto de uma densidade localizada de estruturas, como acontece com as zonas que caracterizam **1c**.

Voltando às co-conformações **1c** e **1nc**, mostrou-se, até aqui, que a primeira é claramente dominante em solução. Uma análise energética pelo método MM-PBSA (*Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area*, cuja teoria se encontra descrita no capítulo §5) das estruturas atribuídas àquelas co-conformações, ao longo dos 4 ns de simulação, fornece a prova final da dominância de **1c** sobre **1nc**. Na Tabela IV-2 encontram-se sumariadas as energias médias ($E_{MM-PBSA}$), e respectivas componentes (U_{MM} , E_{PB} e E_{SA}), de ambas as co-conformações em acetonitrilo implícito. Embora semelhantes, as energias médias finais mostram um favorecimento de **1c** em cerca de -3 kcal mol⁻¹ relativamente a **1nc**. A natureza desta diferença é sobretudo electrostática (E_{ele}), o que é expectável dada a maior complementaridade existente entre potenciais electrostáticos na co-conformação favorecida. Curiosamente, a componente interna (E_{int}) da energia de mecânica molecular sugere a existência de uma maior tensão em **1c**, muito embora esta seja compensada por E_{ele} . Como seria de esperar, a componente de solvatação electrostática (E_{PB}) e E_{ele} apresentam-se anticorrelacionadas, indicando uma estabilização parcial da tensão electrostática pelos efeitos de solvatação. Por fim, a diferença entre as duas componentes apolares de solvatação (E_{SA}) apresenta-se negligenciável, indicando que a área superficial média de **1c** e **1nc** é semelhante.

Tabela IV-2. Contribuições energéticas médias, em kcal mol⁻¹, para a energia final das co-conformações **1c** e **1nc** em solução de acetonitrilo implícito.

Co-conformação	$\langle E_{ele} \rangle^a$	$\langle E_{vdw} \rangle^b$	$\langle E_{int} \rangle^c$	$\langle U_{MM} \rangle^d$	$\langle E_{PB} \rangle^e$	$\langle E_{SA} \rangle^f$	$\langle E_{MM-PBSA} \rangle^g$
1c ^h	-35 ± 5	6 ± 5	175 ± 10	146 ± 11	-80 ± 4	4.5 ± 0.2	70 ± 10
1nc ⁱ	-27 ± 5	6 ± 4	172 ± 10	151 ± 10	-83 ± 5	4.8 ± 0.1	73 ± 9

^{a)} energia electrostática.

^{b)} energia de *van der Waals*.

^{c)} energia interna (ligações+ângulos+diedros).

^{d)} $\langle U_{MM} \rangle = \langle E_{ele} \rangle + \langle E_{vdw} \rangle + \langle E_{int} \rangle$.

^{e)} energia de solvatação electrostática.

^{f)} energia de solvatação apolar.

^{g)} $\langle E_{MM-PBSA} \rangle = \langle U_{MM} \rangle + \langle E_{PB} \rangle + \langle E_{SA} \rangle$.

^{h)} média ± desvio padrão (N = 5100).

ⁱ⁾ média ± desvio padrão (N = 900).

Os argumentos atrás apresentados suportam a maior estabilidade, em solução de acetonitrilo, de **1c** face a **1nc** em cerca de -3 kcal mol^{-1} . Trata-se do argumento final que suporta a ocorrência de circum-rotação do macrociclo fenolato após desprotonação do fenol de **1**⁺, tal como é observado experimentalmente.

4.4 Conclusão

A capacidade do catenano **1**⁺/**1** para actuar como uma máquina molecular estimulada por aniões ficou aqui demonstrada. Em meio alcalino, a desprotonação da função hidroxilo do macrociclo fenólico de **1**⁺ leva-o a incorrer num movimento de circum-rotação em torno do macrociclo piridínico. Porém, a presença de aniões cloreto no meio impede esse movimento, ao manter imobilizados os dois macrociclos, em consequência das ligações de hidrogénio que estabelece com os protões amídicos de ambos.

A estabilidade, em acetonitrilo, do catenano **1**⁺ foi comprovada por dinâmica molecular convencional. As múltiplas ligações de hidrogénio existentes ao longo da simulação, assim como a compatibilidade entre as densidades electrostáticas dos dois macrociclos que o constituem, apontam para a sua reduzida mobilidade. Um dos elementos estabilizadores fundamentais é a disposição *anti* dos grupos amida do fragmento fenólico que assim coloca um oxigénio amídico virado para o interior da cavidade de ligação, em condições de estabelecer ligações de hidrogénio com os protões amídicos do macrociclo complementar. Em contraste, a inserção de um anião cloreto na cavidade de ligação, **1**⁺(Cl⁻), leva à adopção de uma disposição *syn* de ambos os conjuntos de amidas, permitindo o estabelecimento simultâneo de quatro ligações de hidrogénio ao anião. A desprotonação do grupo hidroxilo de **1**⁺(Cl⁻) leva ao complexo **1**(Cl⁻). Embora o comportamento de **1**(Cl⁻) em solução seja semelhante ao registado para o análogo protonado, neste caso regista-se uma exposição acentuada do anel fenolato ao solvente, indicando haver repulsão electrostática entre o fragmento aniónico e o segmento poliéter do macrociclo piridínico.

A ocorrência de circum-rotação foi demonstrada pela análise de componentes principais de uma simulação REMD. A predominância da co-conformação **1c** relativamente à **1nc** revela a superior estabilidade da primeira em solução. A análise energética revelou que essa estabilização é de cerca de -3 kcal mol^{-1} , sendo essa diferença de natureza essencialmente electrostática. Os três componentes principais seleccionados para descrever o posicionamento relativo dos esqueletos

macrocíclicos, além de permitirem eficientemente distinguir **1c** de **1nc**, permitiram ainda encontrar uma co-conformação de transição **1c** \rightarrow **1nc**, em que, genericamente, os prótons amídicos do macrociclo piridínico se encontram a estabelecer ligação de hidrogénio aos oxigénios poliéter do macrociclo fenolato.

Os resultados obtidos corroboram inteiramente os dados experimentais, tendo permitido uma visão atomista do processo de circum-rotação que não é acessível experimentalmente.

4.5 Procedimento experimental

As simulações de mecânica e dinâmica molecular foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER10^[34]. A parametrização dos [2]catenanos **1**⁺ e **1** foi efectuada através da parametrização dos macrociclos que os constituem, por intermédio do programa antechamber^[35] com parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[36]; os parâmetros para o anião cloreto foram retirados da referência [13]. As cargas parciais para as diversas entidades foram obtidas através da metodologia RESP^[37, 38], partindo do mapa de potencial electrostático calculado ao nível HF/6-31G*, sobre geometrias previamente optimizadas ao nível B3LYP/6-31G*, usando o programa Gaussian03^[39]. Os parâmetros para o acetonitrilo, usado como solvente, foram retirados de Grabuleda *et al.*^[14].

Modelos iniciais dos complexos **1**⁺, **1**, **1**⁺(Cl⁻) e **1**(Cl⁻) foram obtidos por montagem manual dos componentes requeridos. Estes foram então submetidos a têmpera simulada^[33] em fase gasosa, que consistiu no aquecimento dos modelos a 500 K e posterior arrefecimento lento até 0 K tendo-se, para tal, utilizado um passo de integração de 1 fs e um valor de corte infinito. As co-conformações obtidas foram por fim minimizadas por mecânica molecular através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de 0.0001 kcal mol⁻¹ fosse alcançado.

As co-conformações de menor energia obtidas foram introduzidas em caixas cúbicas de acetonitrilo contendo cerca de 1000 moléculas de solvente. Os sistemas assim obtidos (complexo+CH₃CN) foram então submetidos a uma relaxação inicial do soluto e do solvente por mecânica molecular, após a qual foram aquecidos, durante 50 ps de dinâmica molecular, a 300 K sob condições *NVT*. De seguida, a densidade global do sistema foi trazida a um equilíbrio, durante 500 ps de dinâmica em condições *NpT*, tendo-se verificado que esta se manteve estável durante, pelo menos, os últimos 250 ps de simulação. Por fim, os sistemas foram submetidos a 10 ns de dinâmica molecular em condições *NpT* para recolha de dados, sendo as configurações dos sistemas guardadas a cada 100 passos de dinâmica. O algoritmo SHAKE^[40] foi utilizado em todas as simulações em solução e em todas as ligações envolvendo átomos de hidrogénio permitindo o uso de um passo de integração de 2 fs. O cálculo directo de interacções *van der Waals* foi restringido a partículas separadas até 12 Å, enquanto que as interacções electrostáticas de longo alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[41]. O controlo da temperatura foi efectuado através da dinâmica de *Langevin* usando uma frequência de colisão de 1.0 ps⁻¹.

4.5.1 Potencial electrostático (Figura IV-3)

O cálculo dos potenciais electrostáticos representados na Figura IV-3 foi efectuado usando o programa APBS: *Adaptive Poisson-Boltzmann Solver*^[42-44]. Para tal, foram utilizadas as cargas parciais atrás descritas (cargas *resp*) e os raios atômicos apresentados na Tabela IV-3. O potencial foi determinado pela resolução da equação não linear de *Poisson-Boltzmann* numa grelha de tamanho $50 \times 50 \times 50 \text{ \AA}^3$, contendo $97 \times 97 \times 97$ pontos. As constantes dieléctricas utilizadas foram de 1.00 e 36.64 para o soluto e solvente (CH_3CN), respectivamente, tendo as condições fronteira sido ditadas por múltiplas esferas de *Debye-Hückel*. A temperatura foi de 298 K. Nas figuras consideradas, encontra-se representado o potencial electrostático ao longo da superfície molecular de *Lee-Richards* (superfície acessível ao solvente), determinada usando uma esfera com 0.7 Å de raio. As figuras foram compostas com o programa PyMOL^[45].

Tabela IV-3. Raios atômicos usados no cálculo do potencial electrostático^[35, 46].

Elemento	Raio / Å
C	1.70
H	1.20
O	1.50
N	1.55

4.5.2 REMD

A construção inicial do sistema REMD foi efectuada recorrendo a 16 réplicas do catenano **1**, inseridas em caixas octaédricas truncadas contendo 1045 moléculas de acetonitrilo, tendo a simulação sido efectuada com o módulo *sander* do AMBER10^[34]. Das 16 réplicas, metade correspondia à co-conformação **1nc**, enquanto que a outra metade à **1c**. Após minimização, aquecimento e equilibração da densidade dos sistemas de acordo a metodologia atrás descrita, as réplicas foram reaquecidas aleatoriamente às temperaturas apresentadas na Tabela IV-1, durante 500 ps de dinâmica em condições *NVT*. O termóstato, e restantes parâmetros foram em tudo iguais aos atrás apresentados. Findo o passo de reaquecimento, passou-se para o processo REMD propriamente dito, processo esse que consistiu em 5.5 ns de dinâmica *NVT* com tentativas de permuta entre réplicas adjacentes espaçadas de 1 ps (5500 tentativas no total). Dado o tamanho do

sistema em causa (16 réplicas \times 6646 átomos), o cálculo das energias das réplicas aquando da tentativa de permuta foi realizado através de um modelo de solvente híbrido. Para tal, reteve-se apenas a esfera contendo as 200 moléculas de solvente mais próximas do soluto, sendo o exterior da esfera descrito pelo modelo generalizado de Born GB^{HCT} [46-49]. As constantes dieléctricas usadas foram de $\epsilon_r = 1.00$ para o soluto (catenano rodeado de 200 moléculas de acetonitrilo) e $\epsilon_r = 36.64$ e para o solvente.

Partindo dos resultados obtidos pela metodologia REMD, foram seleccionadas, de entre as 20 000 estruturas finais a 300 K, aquelas que correspondem globalmente às co-conformações **1nc** e **1c**, tendo sido usados os seguintes critérios (de acordo com a Figura IV-12.):

$$\text{Co-conformação } \mathbf{1nc}: \quad -20 < pc_1 < 20 \quad \wedge \quad -20 < pc_2 < 20 \quad \wedge \quad -90 < pc_3 < -60$$

$$\text{Co-conformação } \mathbf{1c}: \quad -105 < pc_1 < -50 \quad \wedge \quad -10 < pc_2 < 30 \quad \wedge \quad -30 < pc_3 < 30$$

A determinação das energias dos dois conjuntos em acetonitrilo implícito foi realizada pela metodologia MM-PBSA^[50-52]. As constantes dieléctricas usadas foram de 1.00 e 36.64 para o catenano **1** e solvente, respectivamente, tendo a equação de *Poisson-Boltzmann* sido resolvida numericamente numa grelha com 0.5 Å de espaçamento entre pontos. A tensão superficial γ do acetonitrilo foi igualada à da água ($\gamma_{\text{água}} = 0.00542 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ Å}^{-2}$)^[53] pelos motivos referidos na secção 5.3.1.1, enquanto que à correcção *b* foi atribuída o valor arbitrário de 0.0 kcal mol⁻¹. O raio da esfera de prova para o cálculo da área acessível ao solvente foi de 1.4 Å. Os raios atómicos usados foram os constantes da Tabela IV-3, excepto para o hidrogénio, cujo raio foi de 1.30 Å^[46]. Os restantes parâmetros foram os dados por defeito pelo módulo MM-PBSA do AMBER10.

4.6 Referências

- [1] A. Houaiss, M. de Salles Villar, F. M. de Mello Franco, in *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa, Vol. 12*, Temas e Debates, Lisboa, Portugal, **2005**.
- [2] M. Venturi, A. Credi, V. Balzani, *Electronic Properties of Novel Materials-Molecular Nanostructures* **2000**, 544, 489.
- [3] R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Molecular Machines and Motors* **2001**, 99, 163.
- [4] V. Balzani, A. Credi, F. Marchioni, J. F. Stoddart, *Chemical Communications* **2001**, 1860.
- [5] P. R. Ashton, V. Baldoni, V. Balzani, A. Credi, H. D. A. Hoffmann, M. V. Martinez-Diaz, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, *Chemistry-a European Journal* **2001**, 7, 3482.
- [6] R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Accounts of Chemical Research* **2001**, 34, 445.
- [7] V. Balzani, P. Ceroni, A. Credi, M. Gomez-Lopez, C. Hamers, J. F. Stoddart, R. Wolf, *New Journal of Chemistry* **2001**, 25, 25.
- [8] E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, 46, 72.
- [9] Y. L. Huang, W. C. Hung, C. C. Lai, Y. H. Liu, S. M. Peng, S. H. Chiu, *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, 46, 6629.
- [10] C. F. Lin, C. C. Lai, Y. H. Liu, S. M. Peng, S. H. Chiu, *Chemistry-a European Journal* **2007**, 13, 4350.
- [11] C. M. Keaveney, D. A. Leigh, *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, 43, 1222.
- [12] K. Y. Ng, V. Felix, S. M. Santos, N. H. Rees, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2008**, 1281.
- [13] J. R. Blas, M. Marquez, J. L. Sessler, F. J. Luque, M. Orozco, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 12796.
- [14] X. Grabuleda, C. Jaime, P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **2000**, 21, 901.
- [15] Comunicação pessoal entre autores.
- [16] H. Kokubo, Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **2004**, 392, 168.
- [17] H. Kokubo, Y. Okamoto, *Journal of Chemical Physics* **2004**, 120, 10837.
- [18] G. La Penna, A. Mitsutake, M. Masuya, Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **2003**, 380, 609.

- [19] T. Okabe, M. Kawata, Y. Okamoto, M. Mikami, *Chemical Physics Letters* **2001**, 335, 435.
- [20] T. Nishikawa, H. Ohtsuka, Y. Sugita, M. Mikami, Y. Okamoto, *Progress of Theoretical Physics Supplement* **2000**, 270.
- [21] A. E. Roitberg, A. Okur, C. Simmerling, *Journal of Physical Chemistry B* **2007**, 111, 2415.
- [22] A. Okur, L. Wickstrom, M. Layten, R. Geney, K. Song, V. Hornak, C. Simmerling, *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, 2, 420.
- [23] K. Yoshida, T. Yamaguchi, Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **2005**, 412, 280.
- [24] A. Mitsutake, Y. Okamoto, *Journal of Chemical Physics* **2004**, 121, 2491.
- [25] Y. Sugita, A. Kitao, Y. Okamoto, *Journal of Chemical Physics* **2000**, 113, 6042.
- [26] Y. Sugita, Y. Okamoto, *Progress of Theoretical Physics Supplement* **2000**, 402.
- [27] Y. Sugita, Y. Okamoto, *Chemical Physics Letters* **1999**, 314, 141.
- [28] A. Okur, D. R. Roe, G. L. Cui, V. Hornak, C. Simmerling, *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007**, 3, 557.
- [29] A. Patriksson, D. van der Spoel, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2008**, 10, 2073.
- [30] J. M. Lattin, J. D. Carroll, P. E. Green, *Analyzing multivariate data*, [New ed.], J. M. Lattin, J. D. Carroll, P. E. Green. ed., Thomson Brooks/Cole, Australia, **2003**.
- [31] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 2nd Edition, Wiley, Chichester, West Sussex, England, **2004**.
- [32] D. Frenkel, B. Smit, *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*, 2nd Edition, Academic Press, San Diego, **2002**.
- [33] A. R. Leach, *Molecular modelling: principles and applications*, 2nd Edition, Prentice Hall, Harlow, England, **2001**.
- [34] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [35] J. M. Wang, W. Wang, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2006**, 25, 247.
- [36] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, 25, 1157.
- [37] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, 97, 10269.
- [38] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 9620.

- [39] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Revision B.04 ed., Pittsburgh PA, USA, **2003**.
- [40] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, *23*, 327.
- [41] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 10089.
- [42] N. A. Baker, D. Sept, S. Joseph, M. J. Holst, J. A. McCammon, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 10037.
- [43] M. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14*, 105.
- [44] M. J. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1995**, *16*, 337.
- [45] W. L. Delano, 1.1r1 ed., DeLano Scientific LLC, Palo Alto, CA, USA, **2008**.
- [46] V. Tsui, D. A. Case, *Biopolymers* **2000**, *56*, 275.
- [47] G. D. Hawkins, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100*, 19824.
- [48] G. D. Hawkins, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Chemical Physics Letters* **1995**, *246*, 122.
- [49] V. Tsui, D. A. Case, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 2489.
- [50] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin, **2007**.
- [51] P. A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. H. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, W. Wang, O. Donini, P. Cieplak, J. Srinivasan, D. A. Case, T. E. Cheatham, *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 889.
- [52] J. M. Wang, P. Morin, W. Wang, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5221.
- [53] T. Steinbrecher, D. A. Case, A. Labahn, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 1837.

5 Capítulo

*MODELAÇÃO DE UM PSEUDOROTAXANO ELECTRICAMENTE NEUTRO
MONTADO PELO ANIÃO SULFATO*

CONTEÚDO

5.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	119
5.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	120
5.2.1. <i>Parametrização</i>	120
5.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	121
5.2.3. <i>Análise conformacional</i>	123
5.2.4. <i>Simulações em solução</i>	124
5.3. ANÁLISE ENERGÉTICA	128
5.3.1. <i>A metodologia MM-PBSA</i>	128
5.3.1.1. Aplicação da metodologia	129
5.4. CONCLUSÃO	132
5.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	133
5.5.1. <i>Potencial electrostático (Figuras V-3 a V-6)</i>	134
5.6. REFERÊNCIAS	136

Resumo

São aqui apresentados os estudos de mecânica e dinâmica molecular sobre o primeiro pseudorotaxano reportado na literatura constituído por duas unidades neutras com montagem assistida por um anião sulfato. Os resultados obtidos demonstram claramente que o anião sulfato desempenha um papel importantíssimo na formação e manutenção do pseudorotaxano, em consequência dos seus quatro centros aceitadores de ligações de hidrogénio pré-organizados numa geometria tetraédrica. As metodologias aplicadas ao estudo desta estrutura incluem simulações de mecânica e dinâmica molecular em solvente explícito de acetonitrilo e em fase gasosa, assim como cálculos MM-PBSA para averiguar a estabilidade de duas conformações distintas do complexo supramolecular em causa.

5.1 Contextualização

O uso de aniões na síntese assistida de estruturas interpenetradas electricamente neutras apresenta desafios acrescidos às apresentadas pelas homólogas carregadas. Até há bem pouco tempo, nenhuma referência existia em que fossem relatados exemplos deste tipo de estruturas supramoleculares. Por fim, em 2008 foi relatado o primeiro [2]pseudorotaxano constituído por dois componentes electricamente neutros, com montagem assistida por aniões sulfato^[1] (ver Figura V-1).

A construção do [2]pseudorotaxano $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$ apresentado na Figura V-1 foi conseguida recorrendo ao anião sulfato, ao indolocarbazol **1** e ao macrociclo **2**, sendo os dois últimos electricamente neutros. O indolocarbazol **1** contém dois grupos N–H dadores de ligações de hidrogénio pré-organizados, capazes de estabelecer ligações de hidrogénio com átomos de oxigénio do anião sulfato, deixando-o ainda livre para se associar a outras entidades. Em paralelo, a natureza aromática de **1** permite o estabelecimento de interações π – π com outras unidades aromáticas, tais como as hidroquinonas do macrociclo **2**. A localização destas em **2** é tal que permite o ensanduichamento, através de empilhamento– π , do indolocarbazol no pseudorotaxano (Figura V-1). Em simultâneo, o macrociclo possui ainda dois grupos amida cujos grupos N–H, dadores de ligações de hidrogénio, se encontram pré-organizados para a formação de interações associativas com o anião sulfato.

Os estudos experimentais efectuados^[1] visaram, em primeira instância, determinar a capacidade do anião sulfato para se associar simultaneamente a duas unidades indolocarbazol, formando o complexo $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$ esquematizado na Figura V-2. Os resultados obtidos indicam que cada unidade estabelece ligações de hidrogénio com um par de oxigénios do anião, numa disposição global em que as duas unidades indolocarbazol são não coplanares, estando o anião

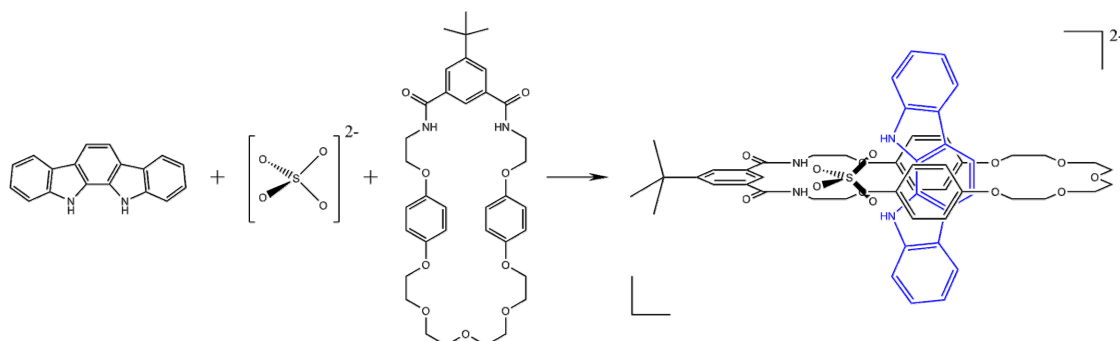


Figura V-1. Estruturas dos componentes envolvidos na formação do catenano. Da esquerda para a direita: indolocarbazol **1**, anião sulfato, macrociclo **2** e pseudorotaxano $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$.

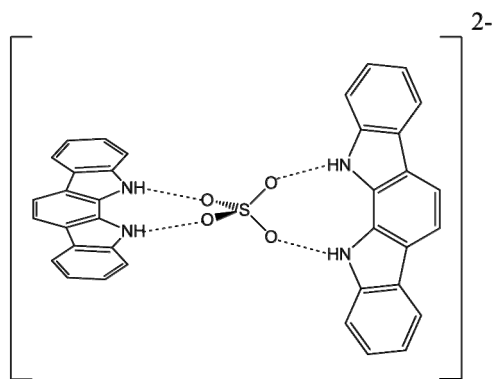


Figura V-2. Complexo $1_2(\text{SO}_4^{2-})$.

entre ambas. Na verdade, a estrutura de raios-X indica um ângulo entre os planos das duas unidades aromáticas de *ca.* 48° , mostrando claramente a capacidade do anião sulfato para aglomerar duas unidades indolocarbazol e mediar a formação do complexo $1_2(\text{SO}_4^{2-})$ através de interações supramoleculares, pelo que a atenção se virou para a construção do [2]pseudorotaxano. Nesse sentido, uma solução 1:1 indolocarbazol/ SO_4^{2-} em acetonitrilo foi adicionada a uma solução contendo o macrociclo **2** no mesmo solvente. A formação do pseudorotaxano foi seguida por ^1H -RMN, tendo sido confirmada a formação da entidade supramolecular desejada (esquema da Figura V-1). Os desvios químicos observados apontam para a existência de empilhamento- π das unidades aromáticas, onde a unidade indolocarbazol se encontrará ensanduichada entre os anéis aromáticos das hidroquinonas do macrociclo. Simultaneamente, o anião estará coordenado através de ligações de hidrogénio entre os seus oxigénios e os prótons amídicos e pirrólicos do macrociclo e indolocarbazol, respectivamente.

No sentido de corroborar os dados experimentais, e de obter uma visão mais detalhada da dinâmica do pseudorotaxano $2(\text{SO}_4^{2-})1$, foram efectuados os estudos de mecânica e dinâmica molecular a seguir apresentados.

5.2 Simulações de mecânica e dinâmica molecular

5.2.1 Parametrização

A parametrização do pseudorotaxano foi efectuada através da parametrização dos componentes individuais que o constituem. Nesse sentido, as geometrias de **1**, **2** e SO_4^{2-} foram optimizadas individualmente ao nível HF/6-31G*, seguindo-se a obtenção do mapa de potencial electrostático ao mesmo nível. As cargas atómicas parciais foram obtidas por aplicação da

metodologia RESP ao mapa de potencial electrostático. Os restantes parâmetros foram retirados do campo de forças GAFF, enquanto que a descrição atomista do solvente acetonitrilo foi efectuada com os parâmetros relatados por Grabuleda *et al.* [2]. A descrição detalhada do procedimento experimental pode ser encontrada no final do capítulo.

5.2.2 Potencial electrostático

O tamanho da base utilizada na obtenção do mapa de potencial electrostático do anião sulfato não é, certamente, o adequado à fiel descrição das cargas atómicas parciais dos átomos que o constituem. Na verdade, e como foi discutido no capítulo §3, verifica-se uma intensificação das cargas atómicas parciais com o aumento do tamanho da base utilizada nos cálculos *ab initio* (ver Tabela III-3 atrás). Porém, se a formação do pseudorotaxano for computacionalmente viável com cargas menores em magnitude, então também o será com cargas mais intensas, com as quais as eventuais ligações de hidrogénio aos restantes componentes serão mais fortes. Por outro lado, e tal como foi também focado no capítulo §3, o que mais influencia a correcta modelação do anião sulfato é a inexistência de polarização e transferência de carga no funcional de potencial em uso, e não as cargas propriamente ditas. Consequentemente, a escolha da base para a obtenção do mapa de potencial electrostático recaiu sobre a acima mencionada (6-31G*).

A análise do potencial electrostático gerado pelas cargas parciais *resp* ao longo das superfícies moleculares de **1** e **2**, em acetonitrilo implícito, revela as primeiras indicações acerca da viabilidade do pseudorotaxano enquanto estrutura interpenetrada. Olhando para a Figura V-3, verifica-se que os prótons pirrólicos do indolocarbazol **1** são responsáveis pela existência de um local de potencial positivo de elevada intensidade, à semelhança do que acontece no macrociclo **2** em torno dos prótons amídicos (Figura V-4). Dada a arquitectura de **2**, o tamanho da cavidade intra-cíclica pode variar consideravelmente em consequência da maior ou menor distância que separa as hidroquinonas. Consequentemente, o potencial electrostático que se faz sentir nessa

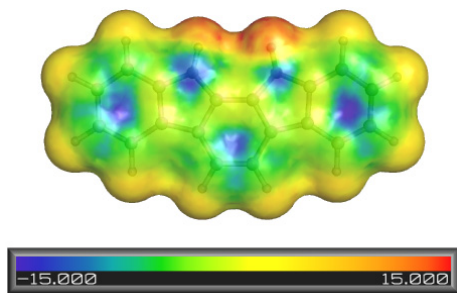


Figura V-3. Representação do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) do indolocarbazol **1** (a) e do anião SO_4^{2-} (b), ao longo das superfícies moleculares respectivas.

cavidade será dependente dessa distância, como se pode observar na Figura V-4. Na Figura V-5 encontram-se representadas as isosuperfícies de potencial $\pm 1k_B T/e$ para duas conformações com cavidades de tamanho diferente, observando-se que o máximo afastamento das hidroquinonas é responsável pela maior extensão do potencial positivo em torno dos prótons amídicos. Inserindo a unidade indolocarbazol na cavidade do macrociclo (Figura V-6), naquela que será a sua posição ideal no pseudorotaxano, verifica-se que a cavidade de ligação do anião é maior quando o afastamento entre hidroquinonas é máximo sendo, simultaneamente, o potencial aí mais favorável à inserção do anião sulfato (Figura V-6b).

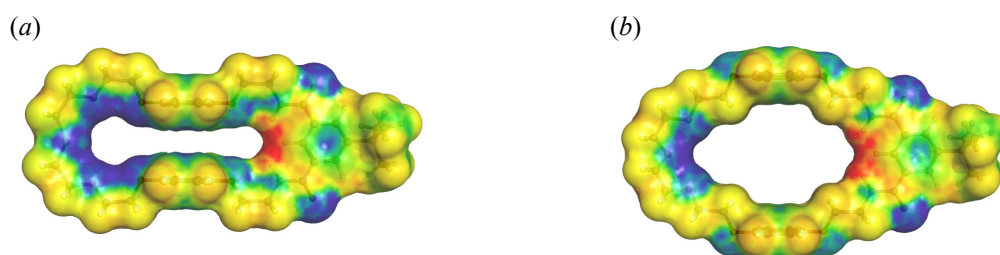


Figura V-4. Representação do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) na superfície molecular de duas conformações do macrociclo **2**. Código de cores igual ao da Figura V-3.

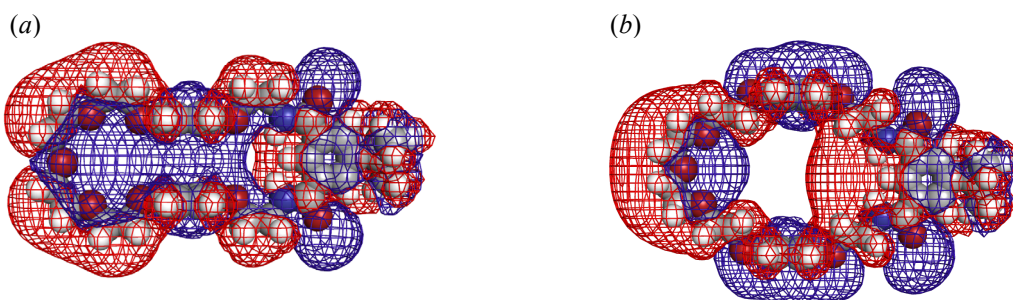


Figura V-5. Isosuperfícies de potencial electrostático $+1$ (vermelho) e $-1 k_B T/e$ (azul) das duas conformações consideradas na Figura V-4. Note-se a diferença na extensão, em ambas as conformações, do potencial positivo em torno dos prótons amídicos.

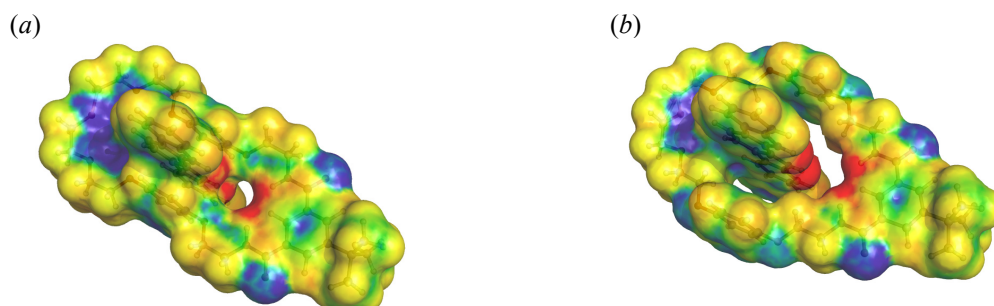


Figura V-6. Potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) resultante da inserção do indolocarbazol **1** na cavidade das duas conformações consideradas do macrociclo **2**. Repare-se na diferença do tamanho, geometria e potencial da cavidade de ligação do anião em ambas as conformações do macrociclo. Código de cores igual ao da Figura V-3.

5.2.3 Análise conformacional

Com vista à obtenção de co-conformações de partida para as simulações em solução, efectuou-se uma análise conformacional do complexo $1_2(\text{SO}_4^{2-})$ e do pseudorotaxano $2(\text{SO}_4^{2-})1$ em fase gasosa através de têmpera simulada.

Perante os resultados obtidos para o complexo $1_2(\text{SO}_4^{2-})$, verificou-se que a associação simultânea do anião sulfato às duas unidades indolocarbazol    possível, embora, na co-conformação de menor energia, a disposição destas não seja ortogonal entre si (Figura V-7a), como era esperado. Nesta co-conformação, a associação do anião d  -se através de duas ligações de hidrog  nio aos protões pirrólicos de cada unidade indolocarbazol ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 1.72, 1.77 \text{   }$ e $1.75, 1.78 \text{   }$, respectivamente) que se encontram dispostas paralelamente de modo a estabelecerem interacções π - π aromáticas entre si. Mais ainda, e em consequência da geometria do anião, um dos oxig  nios participa simultaneamente em duas ligação de hidrog  nio a unidades distintas, deixando um dos demais totalmente liberto. A co-conformação de menor energia encontrada com disposição ortogonal das unidades indolocarbazol (Figura V-7b)    desfavorecida, relativamente à anterior, em $7.13 \text{ kcal mol}^{-1}$, embora as evidências experimentais apontem para que esta seja a disposição adoptada pelo complexo em solução. Na verdade, e como se verá adiante, o solvente desempenha um papel importantíssimo na estabilização do complexo, permitindo que a co-conformação ortogonal seja, de facto, a observada experimentalmente.

No que se refere ao complexo $2(\text{SO}_4^{2-})1$, a formação da estrutura interpenetrada, na forma de pseudorotaxano, não parece ser favorecida em fase gasosa. De acordo com a co-conformação de menor energia obtida (Figura V-8a), o indolocarbazol encontra-se no exterior da cavidade, numa disposição quase paralela ao anel aromático da isoftalamida, enquanto que o anião se associa aos hidrog  nios amídicos e pirrólicos através de quatro ligações de hidrog  nio envolvendo apenas três dos seus oxig  nios ($d_{\text{N-H}\cdots\text{O}} = 1.70, 1.72, 1.95 \text{ e } 2.79 \text{ é}$). Relativamente a esta, a co-conformação de



Figura V-7. (a) Vista de frente e lateral da co-conformação de menor energia ($E = 0.00 \text{ kcal mol}^{-1}$) obtida para o complexo $1_2(\text{SO}_4^{2-})$ e (b) correspondente co-conformação ortogonal ($E = 7.13 \text{ kcal mol}^{-1}$), ambas em fase gasosa. Código de cores: carbono/cinza; oxigénio/vermelho;   zoto/azul; hidrog  nio/branco e enxofre/amarelo.

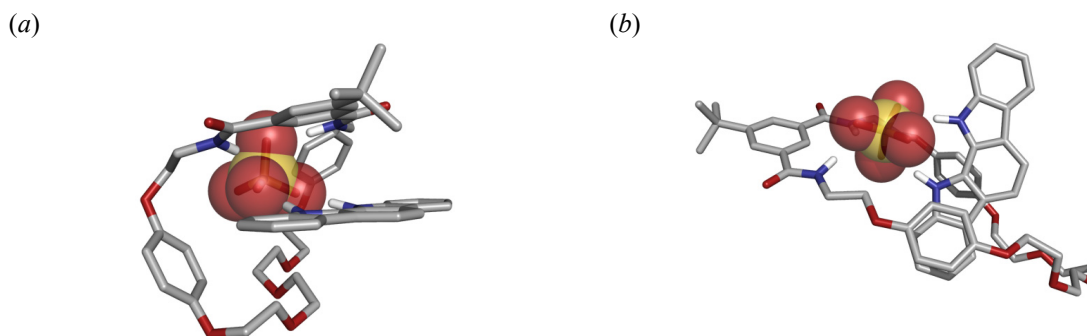


Figura V-8. Co-conformações de menor energia obtidas para o complexo $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$ em fase gasosa: (a) co-conformação não entrelaçada ($E = 0.00 \text{ kcal mol}^{-1}$) e (b) pseudorotaxano ($E = 25.60 \text{ kcal mol}^{-1}$).

menor energia encontrada em que se observa a existência do pseudorotaxano é desfavorecida em $25.60 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Figura V-8b), embora a montagem dos componentes se dê de acordo com o observado experimentalmente. Nesta co-conformação, a formação da estrutura interpenetrada é mediada pelo sulfato que estabelece múltiplas ligações de hidrogénio (algumas das quais bifurcadas) envolvendo todos os seus oxigénios, com distâncias $\text{N-H}\cdots\text{O}$ a variar entre 1.91 e 2.70 Å. Como se mostrará adiante, e à semelhança do que acontece com o complexo $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$, o solvente desempenha um papel decisivo na estabilização do pseudorotaxano, de tal forma que em solução essa tornar-se-á a co-conformação mais estável.

5.2.4 Simulações em solução

De forma a avaliar a estabilidade e o comportamento dinâmico em solução das duas co-conformações descritas para cada um dos complexos supramoleculares em estudo, estas foram introduzidas em caixas cúbicas de acetonitrilo (aproximadamente $48 \times 48 \times 48 \text{ Å}^3$), contendo cerca de 1100 moléculas de solvente. Os sistemas então formados (complexo+ CH_3CN) foram minimizados, aquecidos a 300K, equilibrados até densidade constante ($0.728 \pm 0.002 \text{ g/cm}^3$) e submetidos a dinâmica molecular para recolha de dados. O tempo total de recolha foi de 5 e 10 ns para os sistemas contendo os complexos $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$ e $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$, respectivamente. O procedimento experimental completo encontra-se descrito no final do capítulo.

A influência do solvente na disposição espacial dos componentes constituintes do complexo $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$ é demais evidente. A co-conformação de menor energia em fase gasosa (Figura V-7a), quando inserida em solução, rapidamente perde a disposição empilhada das unidades indolocarbazol convertendo-se, parcialmente, na co-conformação ortogonal (Figura V-7b). O

processo de conversão ocorre inteiramente durante o processo de equilibração do sistema. Mais ainda, verificou-se que ambas as co-conformações iniciais convergem em solução para uma disposição média semelhante das unidades indolocarbazol, próxima da ortogonalidade. Na Figura V-9a são representadas as isosuperfícies delimitando a totalidade ($p = 1.00$)* das coordenadas tomadas pelos diversos átomos dos componentes do complexo ao longo dos 5ns de simulação (apenas são representadas para um dos sistemas, dado que os resultados são semelhantes para ambos). A forma das isosuperfícies é consistente com a existência permanente do complexo ao longo dos 5ns, estando o anião a mediar a união das unidades indolocarbazol. Quando as mesmas isosuperfícies são representadas ao nível $p = 0.992$ (Figura V-9b), surge a indicação clara da disposição ortogonal preferencialmente tomada pelas unidades indolocarbazol em solução. Estes resultados mostram que o sulfato é efectivamente capaz de unir duas unidades indolocarbazol neutras num complexo supramolecular, levando-as a disporem-se numa configuração mais ou menos perpendicular entre si, como consequência dos seus centros aceitadores de ligações de oxigénio pré-organizados numa geometria tetraédrica.

À semelhança do complexo supramolecular $1_2(\text{SO}_4^{2-})$, a presença de moléculas de solvente em torno de $2(\text{SO}_4^{2-})1$ influencia notoriamente a estabilidade das duas co-conformações consideradas em solução. Durante os primeiros instantes de equilibração, a conformação parcialmente dobrada do macrociclo na co-conformação não interpenetrada da Figura V-8a rapidamente se abre e expõe totalmente o indolocarbazol ao solvente, embora a existência do complexo se continue a dar por intermédio do anião sulfato que, permanente e simultaneamente, estabelece pontes de hidrogénio aos protões amídicos e pirrólicos. Então, o indolocarbazol roda em torno do seu segundo eixo de inércia principal, e dispõe-se, em média, ao longo do plano do macrociclo e perpendicularmente a este. Ao contrário desta, a co-conformação em que existe o

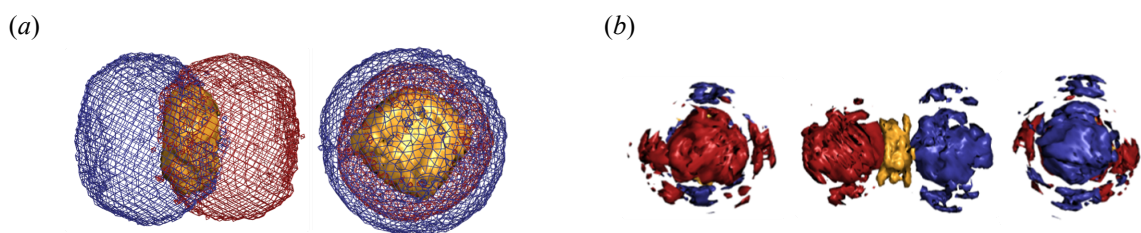


Figura V-9. Superfícies de isoprobabilidade correspondentes às posições ocupadas pelos componentes do complexo $1_2(\text{SO}_4^{2-})$ em solução. A superfície laranja é devida ao anião sulfato, enquanto as restantes devem-se às unidades indolocarbazol. (a), vista lateral e frontal das isosuperfícies $p = 1.00$ e (b) vista anterior, lateral e posterior das isosuperfícies $p = 0.992$. Note-se, em (b), a orientação quase ortogonal entre si das unidades indolocarbazol.

* $p \equiv \text{probabilidade}$

pseudorotaxano não sofre alterações conformacionais significativas ao longo da simulação, sugerindo que é esta a co-conformação favorecida em solução. Evidências adicionais disso mesmo surgem da observação do gráfico do desvio médio (RMS) das co-conformações, relativamente às registadas em $t = 0$ ns, ao longo dos 10 ns de simulação (Figura V-10). A curva referente à co-conformação não interpenetrada apresenta um expressivo desvio da estrutura inicial, havendo variações significativas no valor de *rms* medido que mostram a existência de alterações conformacionais consideráveis no decurso da simulação. Em oposição, a curva associada ao pseudorotaxano apresenta-se estável em torno de $rms = 2$ Å, sendo a variação observada devida, essencialmente, e como se verá adiante, à oscilação do indolocarbazol no interior da cavidade macrocíclica.

Evidências adicionais da maior estabilidade do pseudorotaxano em solução são fornecidas pelas isosuperfícies referentes às posições ocupadas pelo sulfato, indolocarbazol e macrociclo ao longo das simulações. Na Figura V-11 são representadas as isosuperfícies de ocupação espacial, correspondentes a $p = 1.00$ e $p = 0.992$, para a co-conformação não interpenetrada e o pseudorotaxano. O maior volume englobado pelas isosuperfícies no complexo não interpenetrado (Figura V-11a), relativamente ao pseudorotaxano (Figura V-11b), demonstra a maior mobilidade dos componentes do primeiro. Ao contrário deste, o pseudorotaxano mantém sempre a unidade indolocarbazol inserida na cavidade do macrociclo, levando a uma menor mobilidade dos três componentes. Esta menor mobilidade no pseudorotaxano sugere que a associação, nesta configuração, é entropicamente desfavorecida face à associação na forma não interpenetrada. Contudo, o volume deixado disponível para moléculas de acetonitrilo é maior, uma vez que o

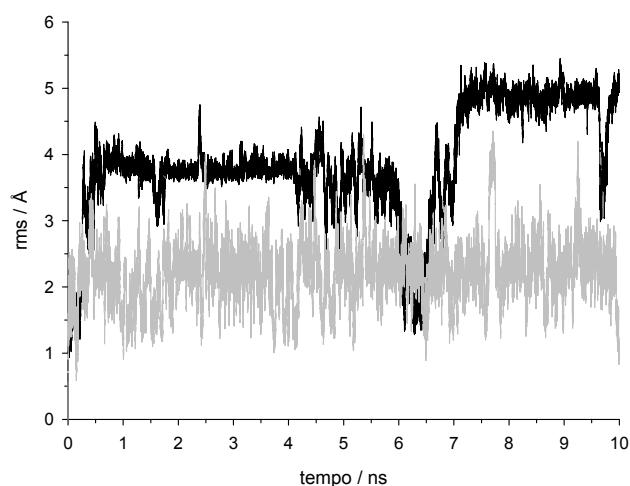


Figura V-10. Desvio quadrado médio (RMS) da co-conformação entrelaçada (pseudorotaxano) e não entrelaçada do complexo $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$ (curva cinzenta e preta, respectivamente), relativamente às co-conformações correspondentes em $t = 0$ ns.

menor volume ocupado pelo pseudorotaxano, assim como o solvente retirado da cavidade do macrociclo, leva a um ganho favorável de entropia pelo sistema, fazendo com que o balanço final seja favorável à associação interpenetrada[†]. As formas das isosuperfícies no pseudorotaxano demonstram, claramente, que o movimento predominante do indolocarbazol é um movimento *vaivém* ao longo da cavidade do macrociclo. Curiosamente, as formas das isosuperfícies $p = 0.992$ no complexo não interpenetrado mostram que o indolocarbazol se orienta, como já foi referido, preferencialmente perpendicular ao plano do macrociclo e ao longo deste, numa configuração que quase leva à formação do pseudorotaxano. Possivelmente, a extensão da simulação poderia levar à formação do pseudorotaxano! Finalmente, e sobretudo na isosuperfície $p = 0.992$ do anião no pseudorotaxano, observa-se claramente que a geometria tetraédrica do anião sulfato é a ideal para manter as duas unidades neutras unidas num complexo supramolecular.

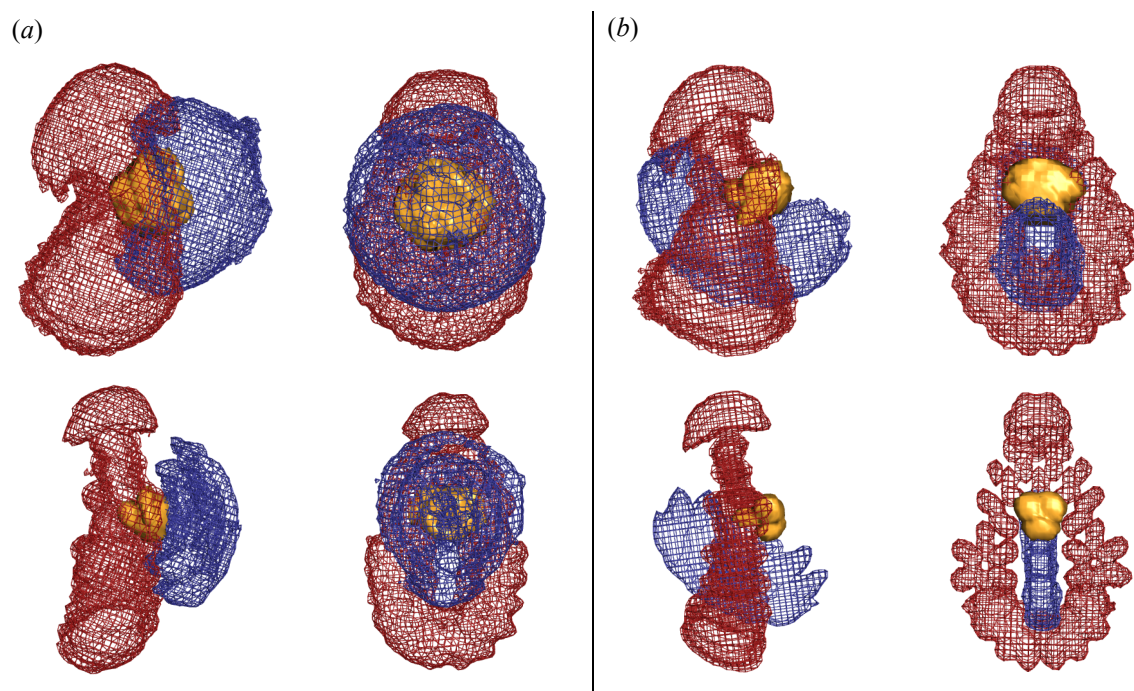


Figura V-11. Superfícies de isoprobabilidade correspondentes às posições ocupadas, em solução, pelos componentes do complexo $2(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$ enquanto (a) co-conformação não interpenetrada e (b) pseudorotaxano. São representadas vistas laterais e frontais das isosuperfícies $p = 1.00$ e $p = 0.992$ em cima e em baixo, respectivamente. A superfície laranja é devida ao anião sulfato, a vermelha ao macrociclo **2** e a azul ao indolocarbazol **1**.

[†] Para quantificar a variação entrópica total do sistema seria necessário calcular a entropia configuracional do sistema soluto+solvente antes e após associação. Contudo o cálculo de tal quantidade é, até à data, impraticável computacionalmente^[3,4].

5.3 Análise energética

5.3.1 A metodologia MM-PBSA

Como foi mostrado nas secções anteriores, o pseudorotaxano surge como podendo ser a co-conformação do complexo $\mathbf{2}(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$ mais estável em solução, embora essa estabilidade não tenha sido ainda cabalmente demonstrada. Uma forma de o fazer consiste em determinar a energia livre absoluta de ambas as co-conformações em solução, e compará-las entre si.

O cálculo da energia livre absoluta de ambas as co-conformações em solvente implícito foi efectuado através da metodologia MM-PBSA ‘*Molecular Mechanics – Poisson Boltzmann Surface Area*’ [5-8]. Segundo esta metodologia, a energia livre absoluta G de um sistema em solução é dada pela soma da energia livre do soluto e do solvente de acordo com

$$G = G^{\text{solute}} + G^{\text{solvente}} \quad (5.1).$$

A componente G^{solute} é dada por

$$\begin{aligned} G^{\text{solute}} &= H - TS^{\text{solute}} \Leftrightarrow \\ G^{\text{solute}} &= U_{MM} + pV - TS^{\text{solute}} \end{aligned} \quad (5.2),$$

onde H é a entalpia, T a temperatura absoluta, S a entropia, U_{MM} a energia potencial do soluto, p a pressão e V o volume do soluto. Considerando não haver alterações significativas no volume do soluto relativamente ao registado em vácuo, a parcela pV pode ser desprezada. Simultaneamente, e reconhecendo U_{MM} como a média aritmética da soma das componentes energéticas internas, electrostáticas e *van der Waals* ao longo da simulação, de acordo com o campo de forças em uso, a equação (5.2) toma a forma de:

$$G^{\text{solute}} = \langle E_{\text{interna}} + E_{\text{electrostática}} + E_{\text{vdw}} \rangle - TS^{\text{solute}} \quad (5.3)$$

A componente entrópica S^{solute} pode ser separada em contribuições devidas a modos de movimentação distintos, nomeadamente movimentos de translação, rotação, vibração e alterações configuracionais do soluto^[9]:

$$S^{\text{solute}} = \langle S_{\text{translação}} + S_{\text{rotação}} + S_{\text{vibração}} + S_{\text{config}} \rangle \quad (5.4).$$

O cálculo de $S_{\text{translação}}$ e $S_{\text{rotação}}$ é efectuado directamente a partir de expressões oriundas da mecânica estatística aplicada a gases perfeitos, enquanto que o cálculo de $S_{\text{vibração}}$ é realizado a partir da análise dos modos normais de vibração do soluto. Neste modelo, S_{config} é desprezado uma

vez não haver ainda um quadro teórico que o permita descrever correctamente em condições de solvente implícito^[3, 4]. Resumidamente, tem-se que:

$$G^{soluta} = \langle E_{\text{interna}} + E_{\text{electrostática}} + E_{\text{vdw}} \rangle - T \langle S_{\text{translação}} + S_{\text{rotação}} + S_{\text{vibração}} \rangle \quad (5.5).$$

A contribuição para a energia livre G do sistema devida ao solvente, G^{solvente} , é essencialmente devida a duas contribuições, uma de natureza electrostática (G_{PB}) e uma de natureza não polar (G_{SA}):

$$G^{\text{solvente}} = G_{PB} + G_{SA} \quad (5.6).$$

A determinação de G_{PB} é efectuada a partir da resolução da equação de *Poisson-Boltzmann*[‡], sendo fortemente dependente da constante dieléctrica utilizada para descrever o soluto. A contribuição G_{SA} é directamente proporcional à área da superfície molecular acessível ao solvente (SASA – *Solvent Accessible Surface Area*)[§], de acordo com:

$$G_{SA} = \gamma \text{SASA} + b \quad (5.7),$$

sendo a constante de proporcionalidade γ a tensão superficial do solvente e b uma constante de correcção empírica. Assim, a energia livre absoluta do sistema é dada por:

$$\begin{aligned} G &= G^{\text{soluta}} + G^{\text{solvente}} = \\ &= \langle E_{\text{interna}} + E_{\text{electrostática}} + E_{\text{vdw}} \rangle - T \langle S_{\text{translação}} + S_{\text{rotação}} + S_{\text{vibração}} \rangle + \langle G_{PB} \rangle + \langle G_{SA} \rangle \end{aligned} \quad (5.8).$$

5.3.1.1 Aplicação da metodologia

Embora a metodologia MM-PBSA encontre utilização essencialmente em aplicações envolvendo água como solvente, tal não implica que não possa ser utilizada com outros solventes, como é o caso. Nestas situações, a dificuldade reside essencialmente na utilização de valores *com qualidade* para os três parâmetros que caracterizam o solvente: constante dieléctrica; tensão superficial γ e constante de correcção b (ver equação 5.7). No caso do acetonitrilo, e no contexto da metodologia MM-PBSA, a constante dieléctrica encontra-se perfeitamente definida ($\epsilon_r = 36.64$)^[10],

[‡] Daí a designação G_{PB} .

[§] Daí a designação G_{SA} .

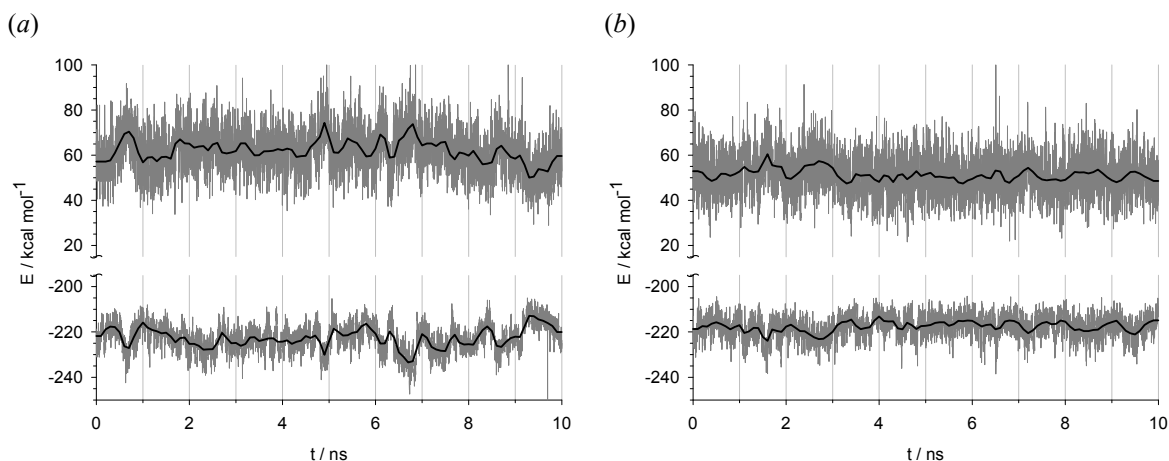


Figura V-12. Evolução da energia de mecânica molecular (U_{MM} , cima) e de solvatação electrostática (G_{PB} , baixo) ao longo da simulação do complexo **2**(SO₄²⁻)**1** enquanto (a) estrutura não interpenetrada e (b) pseudorotaxano. A curva a negro corresponde a uma média móvel de 200 ps da componente correspondente.

ao contrário de γ e b . No entanto, a tensão superficial do acetonitrilo mensurável experimentalmente ($\gamma_{\text{acetonitrilo}} = 28.66 \text{ mN m}^{-1}$, a 25°C)^[10] é inferior à da água ($\gamma_{\text{água}} = 71.99 \text{ mN m}^{-1}$, a 25°C)^[10], pelo que na metodologia MM-PBSA, $\gamma_{\text{acetonitrilo}}$ terá de ser também inferior a $\gamma_{\text{água}}$. Uma vez que o objectivo final desta secção é comparar duas energias livres absolutas, a ambiguidade existente na definição numérica da tensão superficial do acetonitrilo poderá ser eliminada maximizando o valor atribuído a γ ; por outro lado, qualquer que seja o valor utilizado para b , este será anulado durante a comparação final das energias. Consequentemente, as constantes utilizadas foram $b = 0.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $\gamma = \gamma_{\text{água}} = 0.00542 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$ ^[11].

Em concordância com a metodologia acabada de apresentar, procedeu-se ao cálculo da energia livre absoluta do complexo **2**(SO₄²⁻)**1** enquanto estrutura não interpenetrada e enquanto pseudorotaxano em acetonitrilo implícito ($G_{\text{nonpseudo}}$ e G_{pseudo} , respectivamente). Para tal, foram registadas, a cada 2 ps, as configurações de ambos os sistemas em solvente explícito ao longo dos 10 ns de simulação**, resultando num total de 5000 configurações para cada sistema. Após remoção das moléculas de solvente, foram calculadas as quantidades U_{MM} , TS^{soluta} , G_{PB} e G_{SA} para cada configuração do complexo, assim como as respectivas médias aritméticas finais. O cálculo final de $G_{\text{nonpseudo}}$ e G_{pseudo} foi efectuado de acordo com a equação (5.8).

Na Figura V-12 são representadas a evolução temporal da energia de mecânica molecular (U_{MM}) e da energia de solvatação electrostática (G_{PB}) do complexo não interpenetrado (Figura V-12a) e do pseudorotaxano (Figura V-12b), assim como as médias moveis de 200 ps correspondentes. Como se pode verificar, a variação das duas componentes, em ambos os sistemas, é anticorrelacionada, havendo um aumento de G_{PB} sempre que se verifica uma diminuição de U_{MM} .

** Tratam-se das mesmas simulações apresentadas na secção 5.2.4.

Tabela V-1. Contribuições energéticas médias para $G_{nonpseudo}$ e G_{pseudo} de natureza entrópica, em kcal mol⁻¹ ($T = 300$ K).

Sistema	$\langle TS_{translação} \rangle$	$\langle TS_{rotação} \rangle$	$\langle TS_{vibração} \rangle$	$\langle TS^{soluto} \rangle$
Não interpenetrado	13.97 ± 0.01^a	12.45 ± 0.06	87.1 ± 0.9	113.5 ± 0.9
Pseudorotaxano	13.97 ± 0.01	12.34 ± 0.02	86.9 ± 0.9	113.2 ± 0.9

^{a)} média \pm desvio padrão ($N = 5000$).

Esta observação sugere que os efeitos de solvatação estabilizam a energia interna do soluto. Verifica-se também que as amplitudes de U_{MM} e G_{PB} na formação não interpenetrada são notoriamente superiores às registadas para o pseudorotaxano, sublinhando a menor mobilidade dos três componentes neste último. Curiosamente, esta menor mobilidade não é reflectida nas parcelas entrópicas que compõem TS^{soluto} em $G_{nonpseudo}$ e G_{pseudo} (Tabela V-1), embora do ponto de vista do solvente explícito, a associação dos três componentes na forma de pseudorotaxano seja aquela que permite um maior aumento de entropia do sistema global. Na Tabela V-2 apresentam-se condensadas as médias finais das várias parcelas que compõem $G_{nonpseudo}$ e G_{pseudo} . A energia de solvatação electrostática (G_{PB}), apesar de mais favorável na co-conformação não interpenetrada, não permite estabilizar a maior energia de mecânica molecular (U_{MM}) daquele e anular os efeitos da exposição do indolocarbazol ao solvente, exposição essa que aumenta, essencialmente, a energia devida a interações electrostáticas e *van der Waals*. Uma vez que as diferenças entre as componentes apolares de solvatação (G_{SA}) e entre as contribuições entrópicas de ambos os sistemas são negligenciáveis, o saldo final traduz-se numa estabilização do pseudorotaxano em solução em cerca de -6 kcal mol⁻¹, relativamente à co-conformação não interpenetrada. Fica desta forma demonstrada a superior estabilidade, em solução, da co-conformação em pseudorotaxano do complexo **2**(SO₄²⁻)**1** relativamente à co-conformação não interpenetrada.

Tabela V-2. Contribuições energéticas médias para $G_{nonpseudo}$ e G_{pseudo} , em kcal mol⁻¹.

Sistema	$\langle U_{MM} \rangle^a$	$\langle G_{PB} \rangle^b$	$\langle G_{SA} \rangle^c$	$\langle TS^{soluto} \rangle^d$	$\langle G_{MM-PBSA} \rangle^e$	$\langle G \rangle^f$
Não interpenetrado	62 ± 10^g	-223 ± 6	3.9 ± 0.2	113.5 ± 0.9	-157 ± 9	-270 ± 9
Pseudorotaxano	51 ± 9	-218 ± 5	3.5 ± 0.1	113.2 ± 0.9	-163 ± 8	-276 ± 8

^{a)} energia de mecânica molecular.

^{b)} energia de solvatação electrostática.

^{c)} energia de solvatação apolar.

^{d)} entropia $\times T$ ($T = 300$ K).

^{e)} $\langle G_{MM-PBSA} \rangle = \langle U_{MM} \rangle + \langle G_{PB} \rangle + \langle G_{SA} \rangle$.

^{f)} $\langle G \rangle = \langle G_{MM-PBSA} \rangle - \langle TS^{soluto} \rangle$.

^{g)} média \pm desvio padrão ($N = 5000$).

5.4 Conclusão

Com os estudos computacionais apresentados ficou demonstrada a capacidade do anião sulfato para aglomerar duas moléculas electricamente neutras num complexo supramolecular. Essas moléculas podem ser simultaneamente o indolocarbazol **1** – complexo $\mathbf{1_2(SO_4^{2-})}$ – ou a unidade indolocarbazol e o macrociclo **2** – complexo $\mathbf{2(SO_4^{2-})1}$.

No caso do complexo $\mathbf{1_2(SO_4^{2-})}$, verificou-se que o anião induz uma disposição relativa aproximadamente ortogonal das unidades indolocarbazol, em consequência da pré-organização tetraédrica dos seus quatro oxigénios aceitadores de ligações de hidrogénio. Simultaneamente, os dois prótons pirrólicos do indolocarbazol apresentam-se capazes de estabelecer pontes de hidrogénio suficientemente fortes com o anião, permitindo assim a existência do complexo.

Foram estudados dois modos distintos de associação para o complexo $\mathbf{2(SO_4^{2-})1}$: um em que a unidade indolocarbazol se encontra fora da cavidade do macrociclo – co-conformação não interpenetrada – e outra em que se encontra a interpenetrar o macrociclo **2** – pseudorotaxano. Embora o primeiro surja como o modo de associação mais favorável energeticamente em fase gasosa, os efeitos de solvatação levam a que, em acetonitrilo, o pseudorotaxano se apresente como a co-conformação mais estável. A diferença entre as energias livres absolutas de ambos os modos de associação, em solução, aponta para uma estabilização do pseudorotaxano em cerca de -6 kcal mol^{-1} , estabilização essa de natureza essencialmente entálpica, muito embora não tenham sido tidas em conta contribuições entrópicas devidas à reorganização do solvente. Não obstante, os resultados sugerem que o pseudorotaxano será o modo de associação que maximizará essas contribuições entrópicas, ao disponibilizar um maior volume para o solvente e ao remover moléculas de acetonitrilo da cavidade do macrociclo durante o processo de formação da entidade supramolecular. Em ambas as co-conformações, o anião desempenha um papel fundamental ao garantir a coesão do complexo através das ligações de hidrogénio que estabelece com os prótons amídicos e pirrólicos do macrociclo e indolocarbazol, respectivamente.

Os resultados computacionais obtidos suportam integralmente os dados experimentais, e permitiram uma visão mais aprofundada dos fenómenos moleculares por detrás da formação do pseudorotaxano e da sua dinâmica em solução.

5.5 Procedimento experimental

As simulações de mecânica e dinâmica molecular foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER9^[5]. A parametrização do macrociclo **2**, indolocarbazol **1** e anião SO_4^{2-} foi efectuada por intermédio do programa antechamber^[12], com parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[13]. As cargas parciais para as diversas entidades foram obtidas por aplicação da metodologia RESP^[14, 15] ao mapa de potencial electrostático calculado ao nível HF/6-31G* sobre geometrias previamente optimizadas ao mesmo nível, usando programa Gaussian03^[16]. Os parâmetros para o acetonitrilo, usado como solvente, foram retirados de Grabuleda *et al.*^[2].

Os modelos iniciais dos complexos $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$ e $\mathbf{2}(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$ foram obtidos por montagem manual dos componentes requeridos. Estes foram submetidos a têmpera simulada^[17] em fase gasosa, que consistiu no aquecimento dos modelos a 1000 K e no posterior arrefecimento lento até 0 K, tendo-se utilizado um passo de integração de 1fs e um valor de corte infinito. Por fim, as co-conformações obtidas foram minimizadas por mecânica molecular, através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de $0.0001 \text{ kcal mol}^{-1}$ fosse alcançado.

Para as simulações em solvente explícito, as co-conformações de menor energia foram introduzidas em caixas cúbicas de acetonitrilo contendo cerca de 1100 moléculas de solvente. Os sistemas solvatados (complexo+CH₃CN) foram então submetidos a uma relaxação inicial do soluto e do solvente por mecânica molecular, após a qual foram aquecidos, durante 50 ps de dinâmica molecular, a 300 K sob condições *NVT*. De seguida, a densidade global do sistema foi trazida a um equilíbrio durante 500 ps de dinâmica molecular em condições *NpT*, tendo-se verificado que esta se manteve estável ($0.728 \pm 0.002 \text{ g/cm}^3$) durante, pelo menos, os últimos 300 ps de simulação, resultando numa caixa de dimensões aproximadas $48 \times 48 \times 48 \text{ \AA}^3$. Por fim, os sistemas foram submetidos a 5 e 10 ns de dinâmica molecular em condições *NpT* para recolha de dados, para os sistemas contendo os complexos $\mathbf{1}_2(\text{SO}_4^{2-})$ e $\mathbf{2}(\text{SO}_4^{2-})\mathbf{1}$, respectivamente, tendo as configurações dos sistemas sido guardadas a cada 100 passos de dinâmica. O algoritmo SHAKE^[18] foi utilizado em todas as simulações em solução e em todas as ligações envolvendo hidrogénio, permitindo o uso de um passo de integração de 2fs. O cálculo directo das interacções *van der Waals* foi restringido a partículas separadas de até 12 \AA , enquanto que as interacções electrostáticas de longo alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[19]. O controlo da temperatura, quer em fase gasosa quer em solução, foi efectuado através de dinâmica de *Langevin* usando uma frequência de colisão de 1.0 ps^{-1} .

Nenhum tipo de parâmetro foi utilizado para descrever as eventuais ligações de hidrogénio entre os oxigénios do anião e os prótons pirrólicos e amídicos do indolocarbazol e macrociclo, respectivamente, pelo que as interações verificadas foram de natureza electrostática e *van der Waals*.

A determinação de energias absolutas em solução foi realizada pela metodologia MM-PBSA^[4, 7, 8], tendo esta sido usada para determinar a componente entálpica enquanto que a componente entrópica foi obtida a partir da análise dos modos normais pelo uso do programa NMode^[9]. As constantes dieléctricas usadas foram de 1.00 e 36.64 para o soluto e solvente, respectivamente, tendo a equação de *Poisson-Boltzmann* sido resolvida numericamente numa grelha com 0.5 Å de espaçamento entre pontos. A tensão superficial γ do acetonitrilo foi igualada à da água ($\gamma_{\text{água}} = 0.00542 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ Å}^{-2}$)^[11] pelos motivos referidos na secção 5.3.1.1, enquanto que à correcção *b*, presente na equação (5.7), foi atribuída o valor arbitrário de 0.0 kcal mol⁻¹. O raio da esfera de prova para o cálculo da área acessível ao solvente foi de 1.4 Å. Na Tabela V-3 encontram-se tabelados os raios atómicos utilizados no cálculo, sendo que os restantes parâmetros usados foram os existentes por defeito no módulo MM-PBSA do AMBER9.

Tabela V-3. Raios atómicos usados no módulo MM-PBSA^[20].

Elemento	Raio / Å
C	1.70
H	1.30
O/S	1.50
N	1.55

Para o cálculo das superfícies de isoprobabilidade, os complexos considerados foram inicialmente ajustados às co-conformações respectivas em $t = 0$ ns por minimização do desvio quadrado médio (RMS), levando assim à remoção dos movimentos de translação e rotação. Posteriormente, as coordenadas dos átomos que constituem os complexos foram classificadas num histograma tridimensional com largura de classe igual a 0.5 Å, finalizando-se o procedimento com a normalização do histograma.

5.5.1 Potencial electrostático (Figuras V-3 a V-6)

O cálculo dos potenciais electrostáticos apresentados nas Figura V-3 a Figura V-6 foi efectuado usando o programa APBS: *Adaptive Poisson-Boltzmann Solver*^[21-23]. As cargas

utilizadas foram as cargas parciais atrás descritas (cargas *resp*), sendo os raios atômicos usados os apresentados na Tabela V-3, exceptuando-se o hidrogénio, cujo raio foi de 1.2 Å^[12]. O potencial foi determinado pela resolução da equação não linear de *Poisson-Boltzmann* numa grelha de tamanho 50×50×50 Å³, contendo 97×97×97 pontos. As constantes dieléctricas utilizadas foram de 1.00 e 36.64 para o soluto e solvente (CH₃CN), respectivamente, tendo as condições fronteira sido ditadas por múltiplas esferas de *Debye-Hückel*. A temperatura foi de 298 K. Nas figuras consideradas, encontra-se representado o potencial electrostático ao longo da superfície molecular de *Lee-Richards* (superfície acessível ao solvente), determinada usando uma esfera com 0.7 Å de raio.

5.6 Referências

- [1] M. J. Chmielewski, L. Y. Zhao, A. Brown, D. Curiel, M. R. Sambrook, A. L. Thompson, S. M. Santos, V. Felix, J. J. Davis, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2008**, 3154.
- [2] X. Grabuleda, C. Jaime, P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **2000**, *21*, 901.
- [3] J. M. J. Swanson, R. H. Henchman, J. A. McCammon, *Biophysical Journal* **2004**, *86*, 67.
- [4] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin, **2007**.
- [5] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [6] R. Luo, L. David, M. K. Gilson, *Journal of Computational Chemistry* **2002**, *23*, 1244.
- [7] J. M. Wang, P. Morin, W. Wang, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5221.
- [8] P. A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. H. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, W. Wang, O. Donini, P. Cieplak, J. Srinivasan, D. A. Case, T. E. Cheatham, *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 889.
- [9] D. T. Nguyen, D. A. Case, *Journal of Physical Chemistry* **1985**, *89*, 4020.
- [10] D. R. Lide, *CRC handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data*, 89th Edition, D. R. Lide ed., CRC, Boca Raton, London, **2008**.
- [11] T. Steinbrecher, D. A. Case, A. Labahn, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49*, 1837.
- [12] J. M. Wang, W. Wang, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2006**, *25*, 247.
- [13] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1157.
- [14] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 10269.
- [15] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9620.

- [16] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Revision B.04 ed., Pittsburgh PA, USA, **2003**.
- [17] A. R. Leach, *Molecular modelling: principles and applications*, 2nd Edition, Prentice Hall, Harlow, England, **2001**.
- [18] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, *23*, 327.
- [19] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 10089.
- [20] V. Tsui, D. A. Case, *Biopolymers* **2000**, *56*, 275.
- [21] M. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14*, 105.
- [22] M. J. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1995**, *16*, 337.
- [23] N. A. Baker, D. Sept, S. Joseph, M. J. Holst, J. A. McCammon, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 10037.

6 Capítulo

*RECONHECIMENTO DE ANIÕES POR UM [2]ROTAXANO FORMADO POR
UM INDOLOCARBAZOL*

CONTEÚDO

6.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	143
6.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	144
6.2.1. <i>Parametrização</i>	144
6.2.2. <i>Análise conformacional</i>	145
6.2.3. <i>Dinâmica molecular em solução</i>	146
6.2.4. <i>Integração termodinâmica</i>	149
6.3. CONCLUSÃO	152
6.4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	153
6.4.1. <i>Integração termodinâmica</i>	154
6.5. REFERÊNCIAS	156

Resumo

No seguimento do pseudorotaxano estudado no capítulo anterior, é aqui estudado um [2]rotaxano constituído por um macrociclo derivado de 4,4'-bipiridina, funcionalizado com uma unidade isoftalamida, e por um indolocarbazol semelhante ao já estudado, ao qual foram adicionados dois grupos terminais volumosos. Trata-se de uma estrutura interpenetrada que apresenta elevada selectividade para aniões cloreto e brometo, em detrimento dos aniões maiores iodeto e nitrato. No sentido de estudar essa mesma selectividade foram utilizadas simulações de mecânica e dinâmica molecular convencionais, assim como cálculos de energias livres de associação relativas por integração termodinâmica.

6.1 Contextualização

Dando seguimento ao trabalho relatado no capítulo anterior (§5), em que se descreveu a utilização de uma unidade indolocarbazol na construção de uma estrutura supramolecular interpenetrada (um pseudorotaxano), são agora apresentados os estudos computacionais realizados no âmbito da aplicação de um derivado dessa mesma unidade na construção de um [2]rotaxano.

Os derivados de indolo[2,3-*a*]carbazol, genericamente designados por indolocarbazol(óis), constituem uma família recente de receptores para aniões, que se associam a estes através de ligações de hidrogénio fortes envolvendo os seus dois grupos pirrólicos dadores pré-organizados^[1-6]. Tratam-se, em consequência da sua forma achatada e alongada, de unidades atractivas na construção de estruturas interpenetradas do tipo pseudorotaxanos e rotaxanos. No capítulo anterior, relatou-se a aplicação pioneira de uma unidade indolocarbazol na montagem de um pseudorotaxano electricamente neutro. A extensão imediata dessa arquitectura passa, naturalmente, pela adição de dois grupos volumosos às duas extremidades do indolocarbazol, com a consequente construção de um [2]rotaxano. Foi o que aconteceu com o [2]rotaxano **15** agora apresentado (Figura VI-1, cima), e que constitui a primeira estrutura interpenetrada em que se utiliza um derivado de indolocarbazol

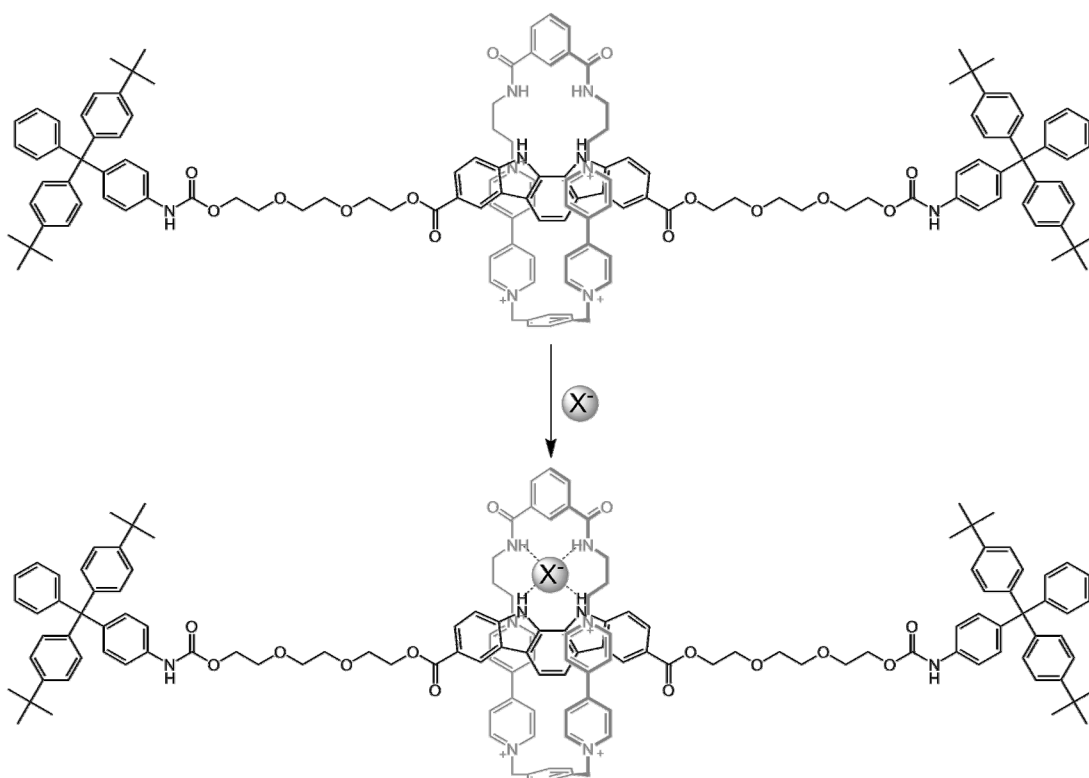


Figura VI-1. Estrutura do [2]rotaxano **15** (cima) e a formação do complexo **15(X⁻)** (baixo).

Tabela VI-1. Constantes de associação 1:1 do [2]rotaxano **15** aos aniões indicados^[7].

Anião	K / M ^{-1 a)}
Cl ⁻	3000
Br ⁻	850
I ⁻	90
NO ₃ ⁻	20

^{a)} Erros < 10%; constantes determinadas por titulação de ¹H-RMN em DMSO-*d*₆ a 293 K.

a interpenetrar um macrociclo tetra-positivo derivado de 4,4'-bipiridina^[7]. Trata-se de um receptor que apresenta, em solução de dimetilsulfóxido (DMSO), elevada selectividade para aniões cloreto em detrimento dos aniões brometo, iodeto e nitrato (Tabela VI-1). A associação a estes aniões dá-se através de ligações de hidrogénio entre os dois protões pirrólicos da unidade derivada de indolocarbazol e os dois protões amídicos da isoftalamida do macrociclo (Figura VI-1, baixo). A disposição relativa destes quatro centros dadores numa geometria tetraédrica forma uma cavidade de ligação ao anião pré-organizada, cujo tamanho constitui um dos factores que determinam a selectividade da associação.

Neste capítulo reportam-se os estudos de mecânica e dinâmica molecular realizados com o objectivo de estudar o comportamento estrutural, em solução de DMSO, dos complexos **15**(X) formados entre o [2]rotaxano **15**^{*} e os aniões X = Cl⁻, Br⁻, I⁻ e NO₃⁻. Seguem-se os cálculos das energias livres de associação relativas ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) dos vários aniões monoatômicos a **15** através de integração termodinâmica por dinâmica molecular em solução.

6.2 Simulações de mecânica e dinâmica molecular

6.2.1 Parametrização

Indo de encontro à metodologia até aqui utilizada para os complexos supramoleculares estudados, a parametrização de **15** foi realizada por parametrização individual do indolocarbazol e do macrociclo derivado de 4,4'-bipiridina. Para tal, procedeu-se à optimização das geometrias

^{*} Implícita está, naturalmente, a carga 4+ do [2]rotaxano **15**, embora a designação fundamentalista deste devesse ser **15**⁴⁺.

destas entidades e à obtenção do mapa de potencial electrostático, ambos ao nível HF/6-31G*; as cargas atómicas parciais foram então obtidas por aplicação da metodologia RESP. Os restantes parâmetros foram retirados do campo de forças GAFF com recurso ao programa antechamber. O mesmo esquema foi aplicado na parametrização do anião NO_3^- , embora a optimização e cálculo do mapa de potencial tenham sido efectuados ao nível HF/6-31+G*. A descrição atomista do solvente (DMSO) foi efectuada de acordo com Kollman e Fox^[8], enquanto que os restantes aniões foram caracterizados de acordo com Blas *et al.*^[9], no caso de Cl^- , e Jorgensen *et al.*^[10] no caso de Br^- e I^- . Uma descrição mais pormenorizada do procedimento experimental poderá ser encontrada no final do capítulo.

6.2.2 Análise conformacional

A obtenção das co-conformações iniciais dos complexos **15(X)** para as simulações em solução foi efectuada por *quenched molecular dynamics* em fase gasosa. Dados o tamanho[†] e complexidade dos complexos em causa, apenas se aplicou esta metodologia ao complexo com o anião Cl^- , extrapolando-se os resultados obtidos para os restantes complexos.

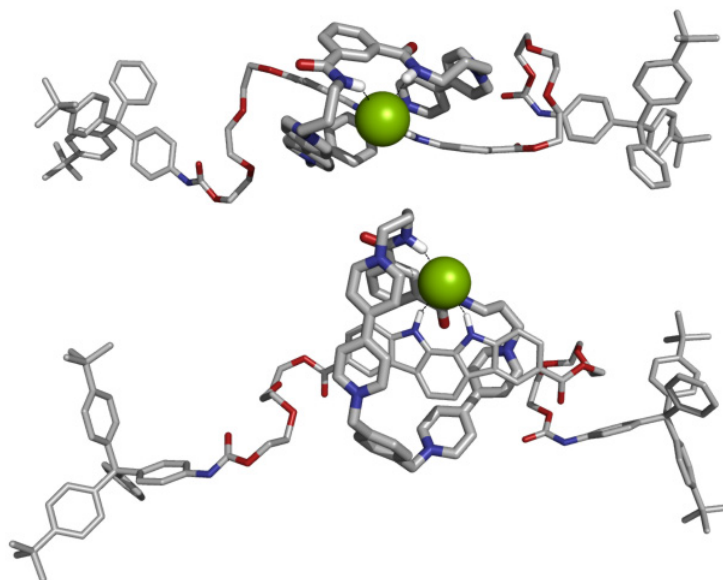


Figura VI-2. Vista de topo (cima) e lateral (baixo) da co-conformação de menor energia do complexo **15(Cl⁻)**. Os hidrogénios não envolvidos em ligações de hidrogénio ao anião cloreto foram omitidos por motivos de clareza da representação. Código de cores: carbono/cinza; oxigénio/vermelho; azoto/azul; hidrogénio/branco e cloreto/verde.

[†] O [2]rotaxano **15** é constituído por 314 átomos.

Na Figura VI-2 encontra-se representada a co-conformação de menor energia encontrada para o complexo **15**(Cl⁻) em fase gasosa. A associação do cloreto ao rotaxano dá-se através de ligações de hidrogénio aos dois protões amídicos da isoftalamida do macrociclo ($d_{N-H\cdots Cl^-} = 2.37$ e 2.50 Å) e aos dois protões pirrólicos do indolocarbazol ($d_{N-H\cdots Cl^-} = 2.12$ e 2.12 Å). Note-se, porém, que o anião se encontra localizado essencialmente fora da cavidade de ligação do rotaxano, podendo assim vir a estabelecer, quando inserido em solução, interações directas com moléculas de DMSO. A perda de planaridade do segmento central aromático do indolocarbazol resulta do ligeiro enrolamento desta molécula em torno do macrociclo, de forma a colocar zonas electrostaticamente complementares (nomeadamente segmentos poliéter e anéis piridínicos) de ambos os constituintes do rotaxano em proximidade.

6.2.3 Dinâmica molecular em solução

A avaliação da estabilidade e comportamento em solução de DMSO dos complexos **15**(X) (X = Cl⁻, Br⁻, I⁻ e NO₃⁻) foi efectuada através de simulações de dinâmica molecular em fase condensada. Para tal, a co-conformação do complexo **15**(Cl⁻), apresentada na Figura VI-2, foi inserida numa caixa cúbica ($60 \times 60 \times 60$ Å³) de solvente contendo 1730 moléculas de DMSO. O sistema obtido (complexo+solvente) foi minimizado, aquecido a 300K, equilibrado a densidade constante (1.124 ± 0.002 g cm⁻³) e submetido a 10 ns de dinâmica molecular para recolha de dados. A construção dos sistemas contendo os restantes complexos foi feita por substituição do anião cloreto por brometo, iodeto ou nitrato, na co-conformação de menor energia de **15**(Cl⁻).

A monitorização das distâncias entre os protões amídicos e pirrólicos e o anião X permite uma primeira análise da selectividade do rotaxano face aos vários aniões, assim como da localização preferencial dos aniões relativamente à cavidade de ligação. Na Figura VI-3 encontram-se representadas as funções densidade de probabilidade (f.d.p) associadas às distâncias $N-H_{\text{isoflalamida}}\cdots X$ e $N-H_{\text{indolocarbazol}}\cdots X$ medidas ao longo dos 10 ns de simulação. A análise atenta das distribuições envolvendo os protões amídicos revela que ambos Cl⁻ e Br⁻ se encontram predominantemente distanciados de 2.5 Å desses mesmo protões, enquanto que para o anião I⁻ essa

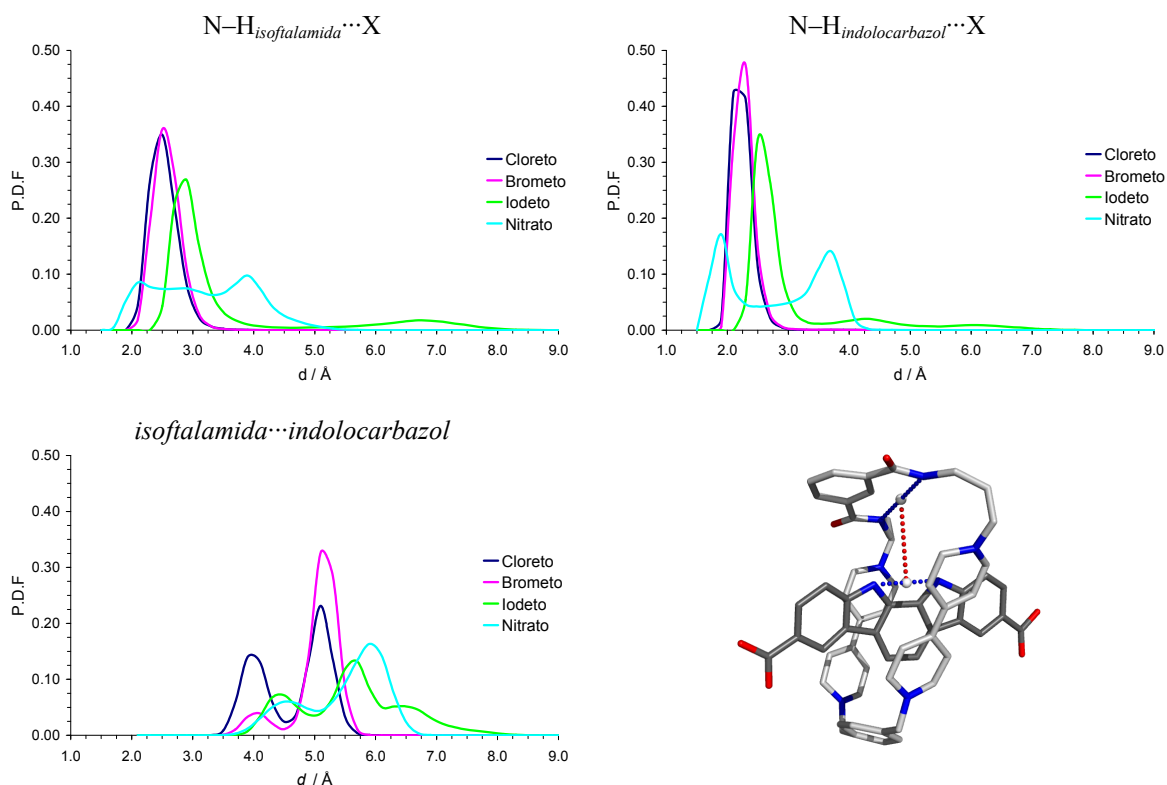


Figura VI-3. Funções densidade de probabilidade (f.d.p) relativas às distâncias $N-H_{\text{isofalameda}} \cdots X$ e $N-H_{\text{indolocarbazol}} \cdots X$ (cima esquerda e direita, respectivamente). Em baixo, as f.d.p associadas à distância entre a isoftalamida e o indolocarbazol (distância definida a pontado vermelho na figura da esquerda) nos complexos **15(X)**.

distância é de 2.9 Å. Tratam-se de distâncias claramente compatíveis com a existência de ligações de hidrogénio e que, sobretudo no caso do iodeto, reflectem o raio iónico dos aniões. De forma análoga, as f.d.p associadas às distâncias $N-H_{\text{indolocarbazol}} \cdots X$ mostram que os aniões Cl^- , Br^- e I^- se localizam preferencialmente a 2.1, 2.3 e 2.5 Å do protão pirrólico, respectivamente, sendo estes valores novamente compatíveis com formação de ligações de hidrogénio. Porém, as menores distâncias registadas no último caso, assim como os picos mais alongados nas f.d.p correspondentes, sugerem claramente que estes aniões monoatómicos se associam mais fortemente ao indolocarbazol, o que é facilmente compreensível, dado que cada protão pirrólico é portador de uma carga parcial de 0.3919 e , em oposição aos 0.3558 e de cada protão amídico da isoftalamida. Tendo em conta que distâncias $N-H \cdots X$ curtas, em conjugação com f.d.p delgadas e centradas em valores únicos, implicam interacções mais fortes e, consequentemente, constantes de associação mais elevadas, então, estas deverão diminuir de acordo com a sequência $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$. Olhando para ambas as f.d.p associadas às distâncias $N-H \cdots \text{I}^-$, verifica-se que estas apresentam picos adicionais aos atrás indicados, centrados em 4.3 e 6.1 Å, no caso dos protões pirrólicos, e 6.7 Å, no caso dos protões amídicos. Esta observação indica que o anião iodeto se pode encontrar

pontualmente fora da cavidade de ligação, de tal maneira afastado dos centros dadores de ligações de hidrogénio que estas não se poderão formar. De facto, quando se observa a evolução temporal dessas mesmas distâncias, verifica-se que em certos momentos o iodeto se encontra afastado ora de $\text{N-H}_{\text{isofталamida}}$, ora de $\text{N-H}_{\text{indolocarbazol}}$. Note-se, porém, que esta situação implica que o macrociclo se desloque lateralmente ao longo do indolocarbazol. De acordo com a f.d.p associada à distância entre os locais de ligação do anião no macrociclo e no indolocarbazol (ver definição na Figura VI-3), o aumento do tamanho do anião leva claramente a que os dois grupos se afastem progressivamente, sendo o afastamento mínimo quando o anião é o cloreto e máximo quando é iodeto ou nitrato.

Considerando o complexo supramolecular $\mathbf{15}(\text{NO}_3^-)$, a banda larga apresentada pela f.d.p relativa às distâncias $\text{N-H}_{\text{isofталamida}} \cdots \text{O-NO}_2^-$ indica que o nitrato se encontra fracamente associado a estes locais de ligação. Tal dever-se-á essencialmente a dois factores: *i*) ao maior volume ocupado pelo anião, que leva a que se localize predominantemente fora da pequena cavidade de ligação do rotaxano, e *ii*) à menor densidade de carga negativa em redor dos oxigénios do nitrato, que origina interacções $\text{N-H} \cdots \text{O}$ fracas. A f.d.p das distâncias $\text{N-H}_{\text{indolocarbazol}} \cdots \text{O-NO}_2^-$ apresenta uma banda deslocada para menores distâncias, caracterizada por dois picos que claramente se destacam. À

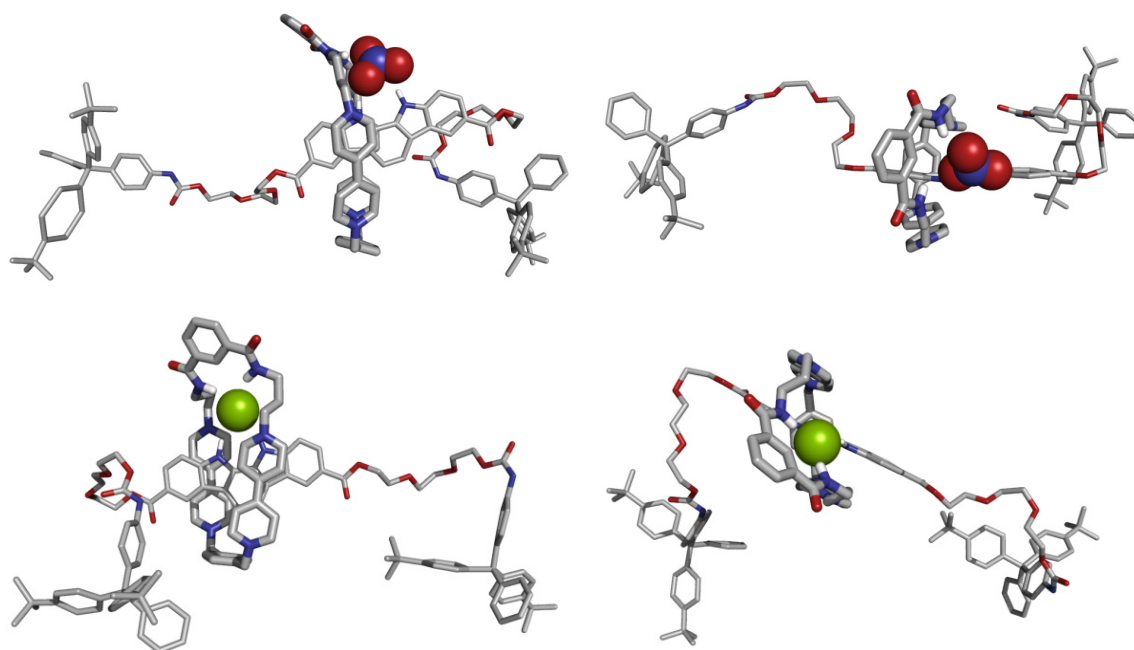


Figura VI-4. Vista de frente e de topo dos complexos $\mathbf{15}(\text{NO}_3^-)$ e $\mathbf{15}(\text{Cl}^-)$ em solução (cima e baixo, respectivamente). Note-se a localização do nitrato fora da cavidade de ligação de $\mathbf{15}$, em oposição ao cloreto, cuja associação ocorre essencialmente dentro da cavidade, evidenciando a adequação desta aos aniões mais pequenos (cloreto e brometo). As moléculas de DMSO, assim como os hidrogénios não envolvidos em ligações de hidrogénio ao anião, foram omitidos. Código de cores igual ao da Figura VI-2.

semelhança do que acontece nos complexos com os aniões monoatômicos, por comparação das duas f.d.p conclui-se que o nitrato se associa mais fortemente aos prótons pirrólicos do indolocarbazol. Em virtude do maior volume ocupado por este anião, e à semelhança do que acontece com o iodeto, a associação do nitrato ao rotaxano induz um afastamento significativo dos locais de ligação do macrociclo e do indolocarbazol entre si, tal como é mostrado pela f.d.p relativa à distância isoftalamida...indolocarbazol. Este resultado demonstra claramente que a cavidade de ligação do rotaxano **15** é pequena para acomodar eficientemente os aniões iodeto e nitrato no seu interior, levando a que a associação se dê fora desta (Figura VI-4), com os aniões largamente expostos a moléculas de solvente.

De forma sucinta, os resultados até aqui apresentados mostram que as características da cavidade de ligação do rotaxano **15** são adequadas para a associação aos aniões mais pequenos, cloreto e brometo, mas não aos maiores, iodeto e nitrato. Estes dois últimos associam-se a **15** fora da cavidade de ligação levando, inclusivamente, a que o macrociclo se desloque lateralmente ao longo do indolocarbazol, afastando assim os locais de ligação de ambas as unidades entre si. Em alguns momentos, as distâncias entre ambos os locais mostram que os aniões iodeto e nitrato estarão apenas ligados a uma das unidades, em particular ao indolocarbazol. Assim, a associação de **15** aos aniões cloreto e brometo é caracterizada por constantes de associação mais elevadas do que as resultantes da associação aos aniões iodeto e nitrato, sendo o nitrato aquele que menos eficientemente interage com o rotaxano. Estes resultados vêm integralmente ao encontro das constantes de associação determinadas experimentalmente e apresentadas na Tabela VI-1.

6.2.4 Integração Termodinâmica

No sentido de se obter uma determinação qualitativa da selectividade do [2]rotaxano **15** perante os aniões cloreto, brometo e iodeto, procedeu-se ao cálculo das respectivas energias livres de associação relativas ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$).

Seguindo o mesmo procedimento usado no capítulo §3, aquando da determinação da energia livre de associação do anião Cl^- ao catenano $\mathbf{1}^{2+}$, relativamente à associação do anião SO_4^{2-} , efectuaram-se as mutações alquímicas $\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^-$ e $\text{Br}^- \rightarrow \text{I}^-$ no estado livre e associados a **15** (ambos em solução de DMSO), determinando-se assim $\Delta G_{\text{solvatação}}$ e $\Delta G_{\text{interacção}}$ associados a cada mutação, respectivamente. Nestas condições, a determinação de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ relativa a uma dada mutação é simplesmente dada por:

$$\Delta\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G_{\text{interacção}} - \Delta G_{\text{solvatação}}$$

Em simultâneo, estimou-se a contribuição entrópica ($\Delta\Delta S_{\text{associação}}$) e entálpica ($\Delta\Delta H_{\text{associação}}$) para $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ de acordo com:

$$\begin{aligned}\Delta\Delta G_{\text{associação}} &= \Delta G_{\text{interacção}} - \Delta G_{\text{solvatação}} \\ \Delta\Delta G_{\text{associação}} &= \Delta\Delta H_{\text{associação}} - T\Delta\Delta S_{\text{associação}}\end{aligned}$$

Dadas as topologias dos aniões em causa, as mutações alquímicas requeridas implicam apenas a transformação dos seus parâmetros *van der Waals*, em particular dos aniões cloreto e brometo.

Na Tabela VI-2 encontram-se tabeladas as energias livres de associação relativas dos aniões Cl^- , Br^- e I^- ao rotaxano **15**, obtidas através de integração termodinâmica por dinâmica molecular. Os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ aí apresentados mostram claramente que as constantes de associação diminuem com o aumento do tamanho do anião (i.e., $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$) e, consequentemente, com a diminuição da densidade de carga do anião. Em ambas as transformações efectuadas, as contribuições para $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ são essencialmente de natureza entálpica, sendo a contribuição entrópica negligenciável. Embora a energia livre de associação relativa calculada para a mutação $\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^-$ se encontre de acordo quantitativamente com o valor determinado experimentalmente, tal não acontece com o calculado para a mutação $\text{Br}^- \rightarrow \text{I}^-$. Para esta mutação, e apesar do sinal do valor estimado concordar como o do determinado experimentalmente, a componente entálpica do primeiro encontra-se largamente sobrestimada, sugerindo haver problemas nos parâmetros *van de Waals* dos aniões brometo e/ou iodeto. Assim, e no sentido de avaliar a qualidade destes, procedeu-se ao cálculo das energias livres de solvatação ($\Delta G_{\text{solvatação}}$) dos três aniões em DMSO e à comparação destas com os valores existentes na literatura. Na Tabela VI-3 reportam-se os resultados obtidos, verificando-se haver concordância generalizada entre os valores simulados e os experimentais. Note-se que a discrepância máxima encontrada é de apenas de $1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, e diz

Tabela VI-2. Energias livres de associação relativas dos aniões cloreto, brometo e iodeto ao [2]rotaxano **15**, e respectivas contribuições entrópicas ($T\Delta\Delta S$) e entálpicas ($\Delta\Delta H$), em kcal mol^{-1} , calculadas por integração termodinâmica. ^{a)}

Mutação	$\Delta\Delta G_{\text{assoc.}}$	$T\Delta\Delta S_{\text{assoc.}}$	$\Delta\Delta H_{\text{assoc.}}$
$\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^-$	1.03 (0.73) ^{b)}	0.33	1.36
$\text{Br}^- \rightarrow \text{I}^-$	9.27 (1.31) ^{b)}	0.09	9.36

^{a)} $T = 300 \text{ K}$; desvios padrão relativos inferiores a 5%.

^{b)} Valor calculado a partir dos dados experimentais da Tabela VI-1 ($\Delta\Delta G = -RT\ln[K_{\text{final}}/K_{\text{inicial}}]$).

respeito ao iodeto. Porém, as diferenças verificadas, mesmo no caso de Γ^- , encontram-se dentro do limite aceitável para uma energia livre de solvatação, validando assim a utilização destes parâmetros *vdw*. A origem da discrepância significativa registada na mutação $\text{Br}^- \rightarrow \Gamma^-$ é, certamente, reflexo da limitação do funcional de potencial utilizado neste trabalho e, em particular, da descrição da componente electrostática. Repare-se que o iodeto é um anião bastante grande, com uma nuvem electrónica que se estende consideravelmente no espaço. Nesse sentido, a representação por uma carga pontual de toda essa distribuição electrónica constitui uma aproximação muito simplista que não reproduz fenómenos de polarização e deslocalização electrónica que caracterizam, entre outras interacções, as ligações de hidrogénio. A descrição da carga aniónica através de multipólos de ordem superior poderá colmatar essa deficiência. Dado que o objectivo central dos cálculos de integração termodinâmica foi de apenas fornecer uma tendência para as constantes de associação do rotaxano **15** aos três aniões halogéneo, a resolução do problema da sobrestimação de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ na mutação $\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^-$ fica fora do âmbito deste trabalho.

Em jeito de conclusão, as constantes de associação dos aniões cloreto, brometo e iodeto a **15**, previstas por integração termodinâmica, encontram-se qualitativamente de acordo com os valores posteriormente determinados experimentalmente. Verifica-se que o anião cloreto é o que maior constante de associação apresenta, seguindo-se o brometo e, em muito menor extensão, o iodeto, sendo a natureza das associações essencialmente entálpica.

Tabela VI-3. Energias livres de solvatação absolutas e relativas, em kcal mol^{-1} , dos aniões cloreto, brometo e iodeto em DMSO, calculadas através de integração termodinâmica. Apresentam-se os valores experimentais reportados na literatura para efeitos de comparação.

<i>Energia livre de solvatação absoluta (ΔG)</i>	<i>Calculado</i> ^{a, b)}	<i>Experimental</i> ^{c)}
Cl^-	66.08	67.36
Br^-	65.37	65.44
Γ^-	59.05	60.51
<i>Energia livre de solvatação relativa ($\Delta\Delta G$)</i>		
$\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^-$	1.15	1.92
$\text{Br}^- \rightarrow \Gamma^-$	6.43	4.93

^{a)} desvios padrão relativos inferiores a 5%.

^{b)} valores determinados a partir de mutações independentes.

^{c)} valores obtidos por combinação das energias livres de hidratação^[10] com as energias livres de transferência de água para clorofórmio referidos por Marcus^[11].

6.3 Conclusão

O estudo da associação dos aniões cloreto, brometo, iodeto e nitrato ao [2]rotaxano **15** por mecânica e dinâmica molecular permitiu uma visão e compreensão mais profunda dos mecanismos por detrás dessa mesma associação.

As simulações de dinâmica molecular convencionais em solução de dimetilsulfóxido explícito revelaram que a associação dos aniões cloreto e brometo ocorre essencialmente no interior da cavidade de ligação do rotaxano, através de quatro ligações de hidrogénio que estabelecem com os dois protões amídicos da isoftalamida do macrociclo e os dois protões pirrólicos do indolocarbazol. Em oposição, a associação dos aniões iodeto e nitrato, embora mediada por ligações de hidrogénio aos mesmos protões do rotaxano, ocorre sobretudo fora da cavidade de ligação, indicando que os aniões são demasiado grandes para poderem ser acomodados no interior dessa cavidade. De facto, e no caso do nitrato, as várias distâncias medidas apontam para que este anião, e em menor extensão o iodeto, induza o afastamento relativo dos locais de ligação de ambas as unidades que constituem o rotaxano, em consequência da movimentação lateral do macrociclo ao longo do indolocarbazol. Em todos os casos, verificou-se que a associação do anião dá-se mais fortemente ao indolocarbazol, em virtude da maior carga parcial positiva de que os dois hidrogénios pirrólicos são portadores, em comparação com a dos hidrogénios amídicos da isoftalamida. Estes resultados apontam para que as constantes de associação dos vários aniões a **15** diminuam com o aumento do tamanho do anião, sendo a associação ao cloreto a que maior constante apresenta, em oposição ao nitrato.

Os cálculos de integração termodinâmica permitiram a confirmação final da tendência na selectividade do rotaxano **15** perante os três aniões monoatômicos. Os resultados mostram que o rotaxano é selectivo para o cloreto, seguido do brometo e, em muito menor extensão, do iodeto, corroborando assim as conclusões retiradas anteriormente.

Todas as observações e conclusões apresentadas foram posteriormente confirmadas experimentalmente, revelando que os métodos de modelação molecular se apresentam como uma valiosa ferramenta no estudo deste género de sistemas supramoleculares.

6.4 Procedimento Experimental

As simulações de mecânica e dinâmica molecular foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER10^[12]. A parametrização de **15** foi realizada por parametrização individual do indolocarbazol e do macrociclo derivado de 4,4'-bipiridina, por intermédio do programa antechamber^[13] com parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[14]. As cargas parciais para as diversas entidades foram obtidas através da metodologia RESP^[15, 16], partindo do mapa de potencial electrostático calculado ao nível HF/6-31G*, sobre geometrias previamente optimizadas ao mesmo nível usando o programa Gaussian03^[17]. O mesmo esquema foi aplicado na parametrização do anião NO₃⁻, embora a optimização e cálculo do mapa de potencial tenham sido efectuados ao nível HF/6-31+G*. A descrição atomista do solvente (DMSO) foi efectuada de acordo com Kollman e Fox^[8], enquanto que os restantes aniões foram caracterizados de acordo com Blas *et al.*^[9], no caso de Cl⁻, e Jorgensen *et al.*^[10] no caso de Br⁻ e I⁻.

O modelo de partida de **15**(Cl⁻) foi obtido por montagem manual das entidades requeridas (macrociclo, indolocarbazol e anião), e posteriormente submetido a 2 ns de dinâmica molecular em fase gasosa a 2000 K, usando um passo de integração de 1 fs. Foram recolhidas, em intervalos regulares, um total de 20 000 co-conformações. Procedeu-se então à sua minimização por mecânica molecular através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de 0.0001 kcal mol⁻¹ fosse alcançado. A co-conformação de menor energia assim obtida foi utilizada na construção dos modelos dos complexos envolvendo os restantes aniões, através da substituição do cloreto pelo anião requerido.

Os modelos obtidos foram introduzidos em caixas cúbicas de DMSO contendo 1730 moléculas de solvente; os sistemas resultantes (complexo+CH₃CN) foram, então, submetidos a uma relaxação inicial do soluto e do solvente por mecânica molecular, após a qual foram aquecidos, durante 50 ps de dinâmica molecular, a 300 K sob condições *NVT*. De seguida, a densidade global do sistema foi trazida a um equilíbrio, durante 500 ps, em condições *NpT*, tendo-se verificado que esta se manteve estável (1.124±0.002 g cm⁻³) durante, pelo menos, os últimos 300 ps de simulação, resultando em caixas cúbicas de tamanho 60×60×60 Å³. Por fim, os sistemas foram submetidos a 10 ns dinâmica molecular em condições *NpT* para recolha de dados, sendo as configurações dos mesmos guardadas a cada 100 passos de dinâmica. O algoritmo SHAKE^[18] foi utilizado em todas as simulações em solução e em todas as ligações envolvendo hidrogénio, permitindo, assim, o uso de um passo de integração de 2 fs. O cálculo directo de interacções *van der Waals* foi restringido a partículas separadas até 12 Å, enquanto que as interacções

electrostáticas de longo alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[19]. O controlo da temperatura, quer em fase gasosa quer em solução, foi efectuado através de dinâmica de *Langevin* usando uma frequência de colisão de 1.0 ps⁻¹.

Nenhum tipo de parâmetro foi utilizado para descrever as eventuais ligações de hidrogénio entre os aniões e os protões pirrólicos e amídicos do indolocarbazol e macrociclo, respectivamente, pelo que as interacções verificadas foram de natureza electrostática e *van der Waals*.

O cálculo das energias de associação relativas ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$), através de integração termodinâmica, requereu o cálculo das energias livre de solvatação relativas dos aniões cloreto, brometo e iodeto em solução. Para tal, foram preparados sistemas contendo os pares iónicos em 313 moléculas de DMSO, tendo sido posteriormente submetidos ao mesmo protocolo de equilíbrio acima apresentado. No final obtiveram-se sistemas cúbicos de aproximadamente 33×33×33 Å³.

Todas as representações de estruturas moleculares foram efectuadas com o programa PyMOL^[20].

6.4.1 Integração Termodinâmica

O cálculo das energias livres de associação relativas ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) dos aniões ao [2]rotaxano **15** foi efectuado a partir da seguinte expressão^[21]

$$\Delta\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G_{\text{interacção}} - \Delta G_{\text{solvatação}}$$

onde $\Delta G_{\text{interacção}}$ corresponde à energia livre relativa de interacção do par iónico com o rotaxano (em solução) e $\Delta G_{\text{solvatação}}$ à energia livre relativa do par iónico em solução (na ausência do receptor). Com o objectivo de calcular estas duas componentes, procedeu-se à mutação do anião cloreto no anião brometo ($\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^-$) através do acoplamento do parâmetro de ordem $\lambda \in [0;1]$ ao Hamiltoniano do sistema, de tal forma que para $\lambda = 0$ está-se em presença do cloreto ($H_{\lambda=0}$) e para $\lambda = 1$ em presença do brometo ($H_{\lambda=1}$). Dado não haver variação de carga na mutação em causa, esta implica apenas a transformação dos parâmetros *vdw* do cloreto nos do brometo, sendo o Hamiltoniano interpolador, para valores intermédios de λ , dado por:

$$H_{\lambda} = (1 - \lambda)H_{\lambda=0} + \lambda H_{\lambda=1}$$

O cálculo de ΔG_i ($i = \text{interacção/solvatação}$) foi efectuado a partir de^[21]:

$$\Delta G_i = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H_{\lambda}}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

O integral acima foi estimado através de integração numérica pela regra do trapézio, a partir de 21 simulações independentes ($\Delta\lambda = 0.05$). Cada simulação consistiu em 200+300 ps de dinâmica molecular a 300 K e 1 atm de pressão, sendo os primeiros 200 ps dedicados à equilíbrio do sistema e os restantes 300 ps à recolha de dados (200+200 ps no caso do cálculo de $\Delta G_{\text{solvatação}}$). Os desvios padrão associados aos valores de ΔG ($\sigma_{\Delta G}$), obtidos por integração termodinâmica, foram calculados a partir da seguinte expressão^[22, 23]

$$\sigma_{\Delta G} = \sqrt{\sum_i \left(\sigma \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda_i} \right) \Delta \lambda_i \right)^2}$$

onde $\sigma(\partial H/\partial \lambda_i)$ corresponde ao desvio padrão corrigido associado à média $\langle \partial H/\partial \lambda_i \rangle$ na simulação i e $\Delta \lambda_i = \lambda_i - \lambda_{i-1} = 0.05$. Os desvios padrão associados a $\Delta \Delta G_{\text{associação}}$ foram determinados pelo princípio da propagação de erros^[24].

6.5 Referências

- [1] K. J. Chang, D. Moon, M. S. Lah, K. S. Jeong, *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 7926.
- [2] N. K. Kim, K. J. Chang, D. Moon, M. S. Lah, K. S. Jeong, *Chemical Communications* **2007**, 3401.
- [3] K. J. Chang, M. K. Chae, C. Lee, J. Y. Lee, K. S. Jeong, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6385.
- [4] D. Curiel, A. Cowley, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2005**, 236.
- [5] M. J. Chmielewski, L. Y. Zhao, A. Brown, D. Curiel, M. R. Sambrook, A. L. Thompson, S. M. Santos, V. Felix, J. J. Davis, P. D. Beer, *Chemical Communications* **2008**, 3154.
- [6] L. Y. Zhao, K. M. Mullen, M. J. Chmielewski, A. Brown, N. Bampos, P. D. Beer, J. J. Davis, *New Journal of Chemistry* **2009**, *33*, 760.
- [7] A. Brown, K. M. Mullen, J. Ryu, M. J. Chmielewski, S. M. Santos, V. Felix, A. L. Thompson, J. E. Warren, S. I. Pascu, P. D. Beer, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 4937.
- [8] T. Fox, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102*, 8070.
- [9] J. R. Blas, M. Marquez, J. L. Sessler, F. J. Luque, M. Orozco, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 12796.
- [10] W. L. Jorgensen, J. P. Ulmschneider, J. Tirado-Rives, *Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108*, 16264.
- [11] Y. Marcus, *Pure and Applied Chemistry* **1983**, *55*, 977.
- [12] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [13] J. M. Wang, W. Wang, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2006**, *25*, 247.
- [14] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1157.
- [15] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 10269.

- [16] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9620.
- [17] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Revision B.04 ed., Pittsburgh PA, USA, **2003**.
- [18] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, *23*, 327.
- [19] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 10089.
- [20] W. L. Delano, 1.1r1 ed., DeLano Scientific LLC, Palo Alto, CA, USA, **2008**.
- [21] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin, **2007**.
- [22] J. L. Maccallum, D. P. Tieleman, *Journal of Computational Chemistry* **2003**, *24*, 1930.
- [23] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*, Oxford University Press, Oxford, England, **1987**.
- [24] J. N. Miller, J. C. Miller, *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*, 5th Edition, Pearson Prentice Hall, Harlow, England, **2005**.

7 Capítulo

*RECONHECIMENTO DE PARES IÓNICOS POR RECEPTORES
HETERODITÓPICOS DO TIPO CALIX[4]DIQUINONA.*

CONTEÚDO

7.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	163
7.2. SIMULAÇÕES DE MECÂNICA E DINÂMICA MOLECULAR	165
7.2.1. <i>Parametrização</i>	165
7.2.2. <i>Potencial electrostático</i>	165
7.2.3. <i>Análise conformacional</i>	166
7.2.4. <i>Dinâmica molecular em solução</i>	170
7.3. INTEGRAÇÃO TERMODINÂMICA	174
7.4. CONCLUSÃO	179
7.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	180
7.5.1. <i>Potencial electrostático (Figura VII-2)</i>	181
7.5.2. <i>Integração termodinâmica</i>	182
7.6. TABELAS AUXILIARES	185
7.7. REFERÊNCIAS	187

Resumo

São aqui apresentados os estudos de modelação molecular realizados no âmbito do desenvolvimento de três receptores heteroditópicos capazes de reconhecerem e se associar a pares iónicos não dissociados. Tratam-se de receptores bicíclicos contendo uma unidade calix[4]diquinona e uma isoftalamida com capacidade para estabelecerem interacções associativas com cationes e anions, respectivamente. Os pares iónicos em causa contemplam cationes alcalinos e amónio e anions halogéneo. Os estudos de integração termodinâmica revelaram a existência de uma relação directa entre o tamanho da cavidade de ligação dos receptores e o tamanho dos pares iónicos, de tal forma que menores cavidades adequam-se melhor a menores pares iónicos enquanto que maiores cavidades se adequam a pares iónicos maiores. Os estudos de modelação molecular além de integralmente corroborados pelos resultados experimentais, fornecem uma visão mais detalhada sobre os modos de interacção entre receptores e pares iónicos.

7.1 Contextualização

O design de receptores heteroditópicos capazes de reconhecerem e se ligarem a pares iónicos não dissociados (reconhecimento de contacto) apresentou considerável evolução no início deste século^[1-6]. Uma importante contribuição para esta área resultou da colaboração com o grupo de P.D. Beer do Departamento de Química da Universidade de Oxford, que concebeu a família de receptores baseados em fragmentos calix[4]diquinona e isoftalamida representados na Figura VII-1^[7].

Os receptores **1**, **3** e **5** são estruturas bicíclicas que possuem um fragmento isoftalamida, com capacidade para estabelecer, através dos seus dois protões amídicos, duas ligações de hidrogénio a um anião, e um fragmento calix[4]diquinona, capaz de se coordenar a um catião através dos seus átomos de oxigénio. Simultaneamente, os segmentos poliéter que unem os dois fragmentos permitem variar o tamanho da cavidade de ligação, além de fornecerem, por intermédio dos seus oxigénios, pontos adicionais de coordenação do catião ao receptor. Os dados experimentais demonstram a capacidade destes receptores para efectivamente se associarem a pares iónicos formados por catiões amónio e alcalinos e aniões halogéneo. Para que o reconhecimento se dê ao par iónico não dissociado, registou-se que os receptores adoptam uma disposição em cone da unidade calix[4]diquinona em simultâneo com o empilhamento da isoftalamida sobre uma quinona (ver a estrutura representada na Figura VII-2). Esta conformação permite que os locais de ligação do receptor se situem próximos um do outro, de forma a permitir a associação do par iónico.

A associação dos receptores **1**, **3** e **5** aos pares MX ($M = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Rb}^+, \text{Cs}^+, \text{NH}_4^+$; $X = \text{Cl}^-, \text{Br}^- \text{ e } \text{I}^-$) foi monitorizada através de titulações de ^1H -RMN, resultando nas constantes de associação reportadas na Tabela VII-1. Os solventes utilizados foram o acetonitrilo, no caso dos

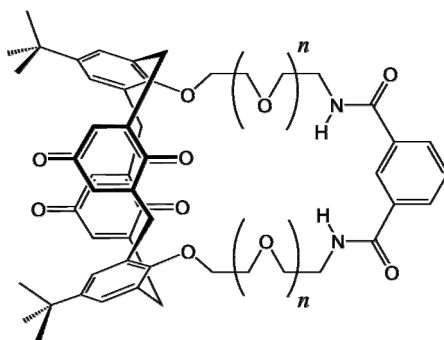


Figura VII-1. Estruturas dos receptores **1** ($n = 1$), **3** ($n = 2$) e **5** ($n = 3$).

Tabela VII-1. Constantes de associação determinadas experimentalmente, em kcal mol⁻¹, dos receptores **1**, **3** e **5** aos pares iónicos MX.

Receptor	X	M					
		<i>Li</i> ⁺	<i>Na</i> ⁺	<i>K</i> ⁺	<i>Rb</i> ⁺	<i>Cs</i> ⁺	<i>NH</i> ₄ ⁺
1	<i>Cl</i> ⁻	900	6150	2850	1770	2420	7960
	<i>Br</i> ⁻	350	1250	1100	860	990	2020
	<i>I</i> ⁻	— ^{a)}	210	170	270	230	240
3	<i>Cl</i> ⁻	—	—	—	—	—	—
	<i>Br</i> ⁻	—	3490	> 10 ⁴	> 10 ⁴	> 10 ⁴	3060
	<i>I</i> ⁻	—	395	475	370	540	1325
5	<i>Cl</i> ⁻	—	—	—	—	—	—
	<i>Br</i> ⁻	230	3790	6700	8860	9750	3120
	<i>I</i> ⁻	100	435	1055	775	760	860

^{a)} dados não disponíveis.

complexos **1**(MX), e a acetona, no caso dos complexos **3**(MX) e **5**(MX). Como se verifica a partir das constantes de associação, o receptor **1** surge como o que mais fortemente se associa aos pares iónicos contendo cloreto, sendo **3** e **5** mais selectivos para os pares contendo brometo e iodeto, respectivamente. Por outro lado, e para pares iónicos contendo o mesmo anião, regista-se uma relação directa entre o tamanho do catião e o tamanho da cavidade de ligação, de tal forma que receptores maiores são mais selectivos para pares iónicos mais volumosos, enquanto que receptores menores são mais selectivos para pares iónicos menos volumosos. Regista-se assim uma adequação entre o tamanho da cavidade de ligação dos receptores e os vários pares iónicos.

No sentido de se obter uma visão mais aprofundada dos mecanismos envolvidos na associação dos vários receptores aos vários pares iónicos, e de simultaneamente se reproduzir as constantes de associação experimentais apresentadas na Tabela VII-1, foram realizados os estudos de modelação molecular que constam neste capítulo. Estes incluíram análise conformacional em fase gasosa de vários complexos, simulações convencionais de dinâmica molecular em solução, e integração termodinâmica por dinâmica molecular.

7.2 Simulações de mecânica e dinâmica molecular

7.2.1 Parametrização

A parametrização dos receptores **1**, **3** e **5** foi efectuada através do programa antechamber, com parâmetros retirados do campo de forças GAFF. A obtenção de cargas atómicas parciais foi efectuada por aplicação da metodologia RESP ao mapa de potencial electrostático calculado ao nível Hartree-Fock, com a base 6-31G*. O procedimento experimental completo e os parâmetros usados para os aniões, catiões e solventes, encontram-se descritos no final do capítulo.

7.2.2 Potencial electrostático

A representação do potencial electrostático do receptor **1** (Figura VII-2), ao longo da superfície acessível ao solvente da conformação observada na estrutura de raio-X de cristal único do complexo **1**(NH₄Cl), fornece as primeiras indicações quanto ao modo de interacção do receptor com o par iónico. Como se pode verificar, existem duas regiões com densidades electrónicas de sinal oposto próximas uma da outra. Os protões amídicos da unidade isoftalamida são responsáveis pela criação de um local com potencial electrostático positivo, ideal para o reconhecimento de um anião. Em paralelo, um oxigénio de cada quinona e os oxigénios dos segmentos poliéter criam uma bolsa de potencial negativo apropriado para a captura de um catião. A proximidade de ambos os locais adequa-se à associação simultânea de um catião e um anião na forma de par iónico, que

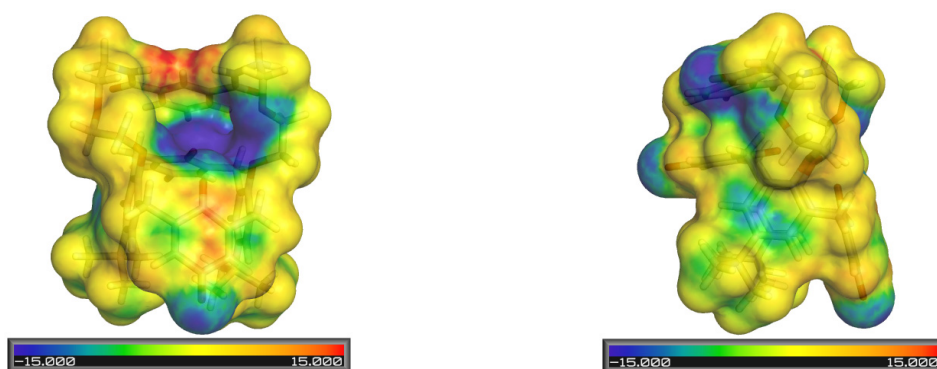


Figura VII-2. Vista frontal e lateral (esquerda e direita, respectivamente) do potencial electrostático (em unidades de $k_B T/e$) do receptor **1** ao longo da superfície acessível ao solvente da conformação de raio-X de cristal único do complexo **1**(NH₄Cl).

ficará parcialmente exposto ao solvente. É importante salientar que a proximidade destes locais de ligação é consequência do empilhamento do anel da isoftalamida sobre uma quinona, numa disposição consistente com a existência de interacções π - π entre os dois anéis aromáticos.

Esta análise introdutória, embora apenas apresentada para o receptor **1**, é inteiramente válida para os receptores **3** e **5**. Na verdade, e como se mostrará adiante, as conformações de menor energia dos receptores nos complexos com os pares iónicos em fase gasosa são análogas à apresentada na Figura VII-2, pelo que as representações dos potenciais electrostáticos são semelhantes, destacando-se sempre a proximidade das duas zonas complementares de potencial electrostático.

7.2.3 Análise conformacional

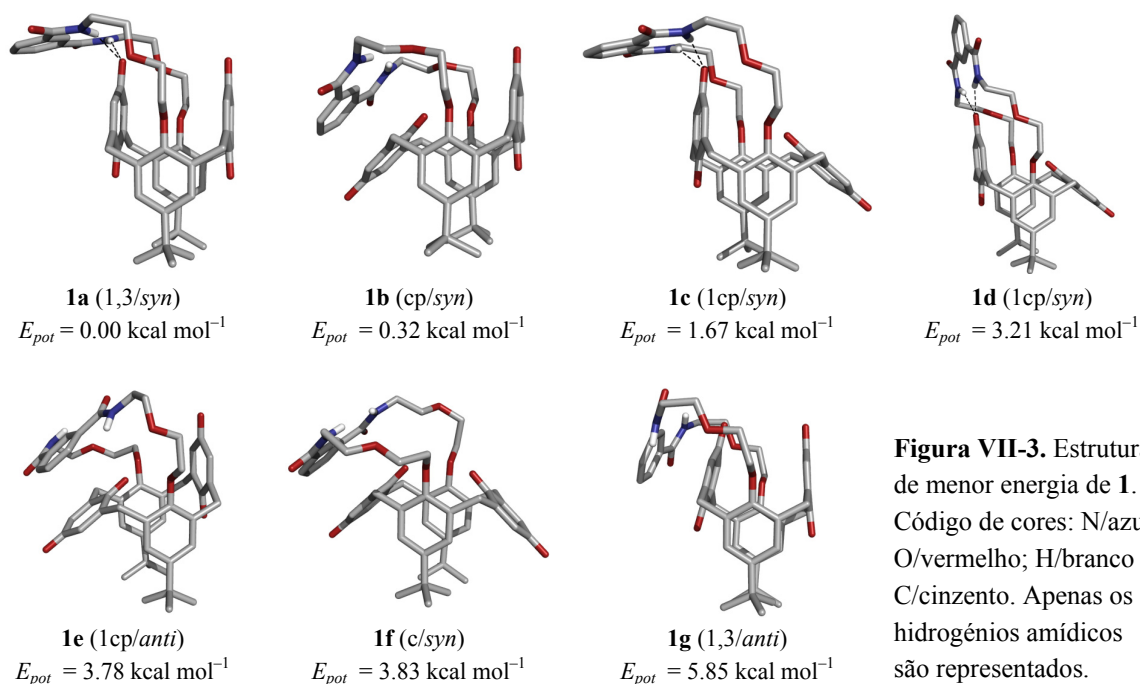
A obtenção de modelos adequados dos diversos complexos *receptor+par iónico* para os subseqüentes estudos em solução foi efectuada por análise conformacional dos mesmos em fase gasosa. Dada a diversidade e quantidade dos complexos em questão, a análise foi apenas efectuada para o receptor **1**, e para os complexos **1**(KCl), **1**(NH₄Cl), **3**(KBr) e **5**(KBr), sendo a escolha destes ditada pelos dados experimentais disponíveis. Como se verá adiante, os resultados obtidos para estes quatro complexos são idênticos, podendo-se então assumir que para os restantes, as análises conformacionais respectivas conduziram a resultados semelhantes aos apresentados.

A arquitectura macrocíclica dos receptores **1**, **3** e **5** é consistente com a adopção de uma disposição cone (c), cone parcial (cp) e 1,3 alternada (1,3) da unidade calix[4]diquinona. Em simultâneo, a posição da unidade isoftalamida relativamente ao calixareno leva a que sejam possíveis várias categorias de conformações distintas, pelo que os resultados a seguir apresentados incidem, sobretudo, na análise destas.

Dos resultados obtidos para o receptor **1** destacam-se sete conformações distintas denominadas, por ordem crescente de energia potencial, **1a** a **1g**, (Figura VII-3). As conformações **1a** e **1b** possuem energias semelhantes ($E_{pot} = 0.00$ e $0.32 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente), embora em termos estruturais apresentem diferenças significativas. A estrutura **1a** ostenta uma conformação 1,3 alternada da entidade calix[4]diquinona (calixareno), estando as duas quinonas praticamente paralelas entre si, levando a um ângulo interplanar de apenas 10.4° . Em simultâneo, a unidade isoftalamida surge perpendicularmente a uma quinona, permitindo a formação de duas ligações de hidrogénio entre os seus protões amídicos e o oxigénio carbonílico da quinona, com comprimentos

N–H···O de 2.22 e 2.25 Å. A estrutura **1b** possui uma conformação em cone parcial do calixareno, estando a isoftalamida paralela à quinona em cone. A distância interplanar de 3.37 Å é consistente com a existência de interações estabilizadoras π – π aromáticas entre os dois anéis. As três estruturas seguintes, **1c**, **1d** e **1e** ($E_{pot} = 1.67$, 3.21 e 3.78 kcal mol⁻¹, respectivamente), embora apresentem também uma conformação em cone parcial do calixareno, diferem consideravelmente na posição relativa da isoftalamida e na orientação das funções amida. Em **1c**, o anel da unidade isoftalamida forma um ângulo de 74.8° com o plano da quinona em posição parcial, enquanto que em **1d**, esse mesmo ângulo é de apenas 6.8°. Em ambas as conformações, verificam-se ligações de hidrogénio entre os prótons amídicos e oxigénio carbonílico da quinona, com comprimentos de 2.22 e 2.23 Å em **1c**, e 2.06 e 2.65 Å em **1d**. A conformação **1e** é análoga à **1b**, residindo a diferença na orientação relativa dos grupos amida.

Enquanto que nas conformações até aqui analisadas as amidas se encontram numa disposição *syn* (ambos os prótons amídicos apontam na mesma direcção), o mesmo não acontece em **1e** que regista uma disposição *anti* (os prótons amídicos em direcções opostas). Segue-se a estrutura **1f** ($E_{pot} = 3.83$ kcal mol⁻¹) que corresponde à conformação adoptada pelo receptor na estrutura de raio-X do complexo **1**(NH₄Cl) (Figura VII-4). Trata-se de uma estrutura que ostenta a unidade calix[4]diquinona numa conformação cone e os grupos amida numa orientação *syn*. Porém, a diferença de 3.83 kcal mol⁻¹ registada face a **1a** sugere que esta conformação apenas será observada quando associada a um par iónico. Por fim, a estrutura **1g** ($E_{pot} = 5.85$ kcal mol⁻¹) surge



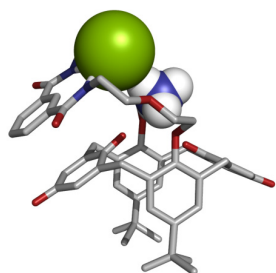


Figura VII-4. Estrutura de raio-X de cristal único do complexo $1(\text{NH}_4\text{Cl})$ ^[7]. Código de cores igual ao da Figura VII-3; Cl/verde.

com uma conformação 1,3 alternada do calixareno e com uma orientação *anti* dos grupos amida. Embora análoga à conformação de menor energia, a orientação *anti* das amidas aqui registada sugere que os elementos estabilizadores preponderantes em **1a** são as duas ligações de hidrogénio entre os prótons amídicos *syn* e um dos oxigénios da quinona, sendo que as interações π - π entre anéis aromáticos sugeridas em **1g** não contribuirão significativamente para a estabilização da estrutura.

As conformações de menor energia obtidas na análise dos complexos **1(KCl)** e **1(NH₄Cl)** encontram-se representadas nas Figura VII-5 e Figura VII-6, respectivamente. À semelhança do que acontece com o receptor **1** isolado, também aqui a unidade calix[4]diquinona pode assumir disposições em cone, cone parcial e 1,3 alternada. As estruturas de menor energia de **1(KCl)** e **1(NH₄Cl)**, ambas com $E_{\text{pot}} = 0.00 \text{ kcal mol}^{-1}$, ostentam o calixareno em cone, com os grupos amida em orientação *syn*. Em **1(KCl)**, ambos os iões encontram-se associados num par iónico, estando o

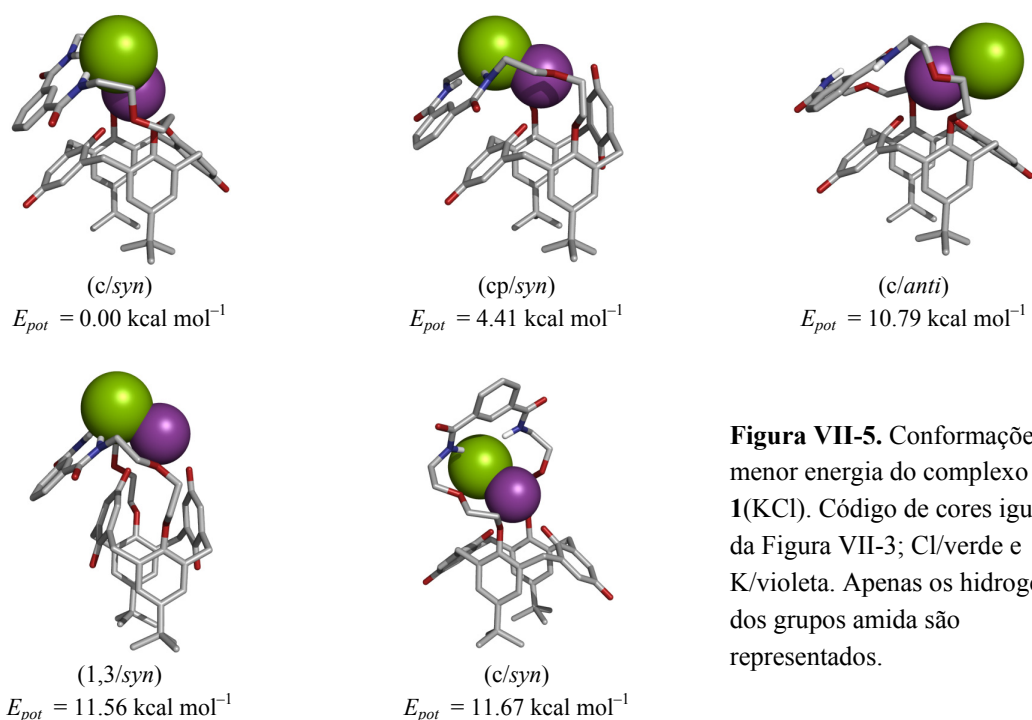


Figura VII-5. Conformações de menor energia do complexo **1(KCl)**. Código de cores igual ao da Figura VII-3; Cl/verde e K/violeta. Apenas os hidrogénios dos grupos amida são representados.

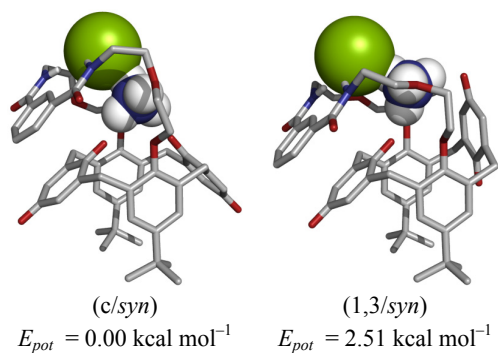


Figura VII-6. Conformações de menor energia do complexo **1**(NH₄Cl). Detalhes iguais aos da Figura VII-3.

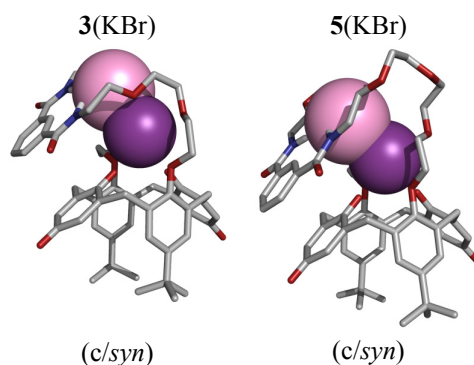


Figura VII-7. Conformações de menor energia dos complexos **3**(KBr) e **5**(KBr). Código de cores igual ao da Figura VII-3; K/violeta e Br/rosa.

catião K⁺ no exterior do bordo inferior* do calixareno e coordenado a quatro oxigénios da unidade calix[4]diquinona ($2.64 \leq d_{K...O} \leq 3.21 \text{ \AA}$) e a um oxigénio de um segmento poliéter ($d_{K...O} = 2.84 \text{ \AA}$); em simultâneo, o anião Cl⁻ estabelece duas ligações de hidrogénio com os dois protões amídicos ($d_{N-H...Cl} = 2.37$ e 2.51 \AA). A conformação de menor energia obtida para **1**(NH₄Cl) é em tudo semelhante à obtida para **1**(KCl). O catião NH₄⁺ encontra-se inserido na cavidade de ligação, registando-se cinco distâncias ⁺₄HN...O entre 2.73 e 3.18 Å, enquanto que o anião cloreto se liga aos protões amídicos através de duas ligações de hidrogénio ($d_{N-H...Cl} = 2.39$ e 2.50 \AA). Dos quatro hidrogénios de NH₄⁺, três estabelecem ligações de hidrogénio a dois oxigénios das quinonas e a um oxigénio do segmento poliéter ($d_{N-H...O} = 1.73, 1.85$ e 1.81 \AA , respectivamente); o quarto encontra-se envolvido numa ligação de hidrogénio com o anião cloreto ($d_{N-H...Cl} = 1.95 \text{ \AA}$). Estas conformações são análogas à encontrada na estrutura de raio-X do complexo **1**(NH₄Cl) (Figura VII-4). Tendo em conta que nesta estrutura o receptor adopta uma conformação equivalente à **1f**, que por sua vez se encontra 3.83 kcal mol⁻¹ acima da conformação de menor energia **1a**, estes resultados sugerem que o receptor livre incorre numa modificação conformacional durante o reconhecimento do par iónico. Evidências adicionais de tal modificação são ainda fornecidas pelas duas estruturas seguintes ($E_{pot} = 4.41$ e $2.51 \text{ kcal mol}^{-1}$, para **1**(KCl) e **1**(NH₄Cl), respectivamente), que ostentam o calixareno em cone parcial e a unidade isoftalamida empilhada sobre a quinona (ver Figura VII-5 e Figura VII-6). Tais conformações dos receptores são equivalentes à estrutura **1b**, pelo que se regista uma inversão na estabilidade das conformações após associação ao par iónico. As restantes estruturas encontradas para **1**(KCl) (ver Figura VII-5), e cujas energias diferem em mais de 10 kcal mol⁻¹ relativamente à estrutura de menor energia correspondente, sugerem que o reconhecimento cooperativo do par iónico envolve, necessariamente, a conformação em cone do

* Define-se por bordo inferior do calixareno a base mais estreita do segmento do cone nele contido.

receptor acompanhada do empilhamento π - π da isoftalamida sobre uma quinona e a orientação *syn* dos grupos amida.

Uma análise sistemática dos resultados da análise conformacional de **3**(KBr) e **5**(KBr) é complicada devido ao elevado número de conformações próximas em energia, mas com variações significativas nos ângulos de torção dos segmentos poliéter. Porém, os resultados globais são análogos aos apresentados quer para **1**(KCl) quer para **1**(NH₄Cl). Na Figura VII-7 encontram-se representadas as estruturas de menor energia obtidas para **3**(KBr) e **5**(KBr). Como se facilmente se verifica, em ambos os complexos as unidades calix[4]diquinona adoptam uma disposição em cone, estando o catião K⁺ inserido na cavidade de ligação e coordenado aos quatro oxigénios do fragmento de calixareno e a um do segmento poliéter ($2.68 \leq d_{K...O} \leq 3.09$ Å, em **3**(KBr) e $2.62 \leq d_{K...O} \leq 2.96$ Å, em **5**(KBr)). Simultaneamente, o anião Br⁻ estabelece ligações de hidrogénio aos dois protões amídicos ($d_{N-H...Br^-} = 2.41$ e 2.60 Å, em **3**(KBr) e $d_{N-H...Br^-} = 2.48$ e 2.54 Å em **5**(KBr)), com o catião e anião em contacto. As menores distâncias $d_{K...O}$ registadas em **5**(KBr), relativamente a **3**(KBr), sugerem uma melhor adequação da cavidade de ligação deste receptor ao catião K⁺.

Apesar das dimensões distintas dos receptores **1**, **3** e **5**, a análise conformacional revelou que o reconhecimento e associação a pares iónicos pressupõe a adopção de uma conformação em cone da unidade calix[4]diquinona e o empilhamento π - π da unidade isoftalamida sobre uma quinona. Em conjunto com a orientação *syn* dos grupos amida, tal arranjo leva à formação de uma cavidade de ligação com tamanho e forma complementares às geometrias dos pares iónicos e à disposição pré-organizada dos locais de ligação nos receptores, permitindo o reconhecimento dos pares iónicos em contacto.

7.2.4 Dinâmica molecular em solução

Os modos de interacção dos pares iónicos com os receptores **1**, **3** e **5** foram investigados por dinâmica molecular dos respectivos complexos supramoleculares em solução. As estruturas dos complexos usados nas simulações em solução foram obtidas por substituição dos pares iónicos das conformações de menor energia de **1**(KCl), **3**(KBr) e **5**(KBr) pelos pares MX (M = Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺ e NH₄⁺; X = Cl⁻, Br⁻ e I⁻). A escolha dos complexos a serem simulados foi ditada pelos dados experimentais de associação existentes, pelo que apenas foram realizadas simulações com os pares MCl quando associados ao receptor **1**.

As simulações *NpT*, a 300 K, foram efectuadas em solução de acetonitrilo, no caso dos complexos **1**(MX), e de acetona, no caso de **3**(MX) e **5**(MX). A duração total foi de 2 ns para cada

complexo. Em todos os casos estudados, o catião manteve-se associado ao receptor através de coordenação a oxigénios carbonílicos e éter da unidade calix[4]diquinona, enquanto que o anião manteve ligações de hidrogénio com os dois protões amídicos da unidade isoftalamida. As várias distâncias médias medidas ao longo dos 2ns de simulação encontram-se sumariadas na Figura VII-8. Para todos os complexos envolvendo catiões monoatômicos regista-se, com o aumento do raio iónico do catião, um aumento progressivo das distâncias entre o centro metálico e os oxigénios carbonílicos e éter do calixareno ($M \cdots O_{\text{carbonilo}}$ e $M \cdots O_{\text{éter/calix}}$). Tal resultado reflecte o ajuste da cavidade de ligação do receptor ao tamanho do catião. Porém, o facto de as distâncias médias $M \cdots O_{\text{carbonilo}}$ serem substancialmente menores que as $M \cdots O_{\text{éter/calix}}$ indica que a associação dá-se mais fortemente aos dois oxigénios carbonílicos do calixareno, embora o catião se mantenha permanentemente no interior da cavidade. Um resultado análogo foi obtido para os complexos com NH_4^+ , onde as ligações de hidrogénio formadas são consideravelmente menores quando em causa estão os oxigénios carbonílicos do calixareno. Analisando as distâncias $M \cdots O_{\text{carbonilo}}$ e $M \cdots O_{\text{éter/calix}}$, verifica-se que as distâncias médias são independentes do anião e da dimensão do receptor, o que aponta para uma certa rigidez do local de ligação da unidade calix[4]diquinona.

Os gráficos correspondentes às distâncias médias entre o catião e o primeiro oxigénio não ligado ao calixareno dos dois segmentos poliéter ($M \cdots O_{\text{éter/segmento1}}$ e $M \cdots O_{\text{éter/segmento2}}$), mostram claramente que o catião Li^+ não se encontra ligado a nenhum destes dois átomos dadores, qualquer que seja o par iónico e receptor em que se encontre. Em oposição, essas mesmas distâncias em $5(NH_4Br)$ apontam para a existência de ligações de hidrogénio entre os protões do catião e os oxigénios de ambos os segmentos. Nos restantes complexos, a interacção do catião dá-se essencialmente com o oxigénio de um segmento apenas.

Pela análise das distâncias médias entre os diferentes aniões e os protões amídicos ($N-H \cdots X$) verifica-se que estes se mantêm associados à isoftalamida ao longo dos 2 ns de simulação, sendo as distâncias observadas consistentes com a formação de duas ligações de hidrogénio. A única excepção registada deve-se ao complexo $1(LiI)$ onde a associação do iodeto aos protões amídicos é interrompida ao fim dos primeiros 800 ps, não sendo retomada até ao final da simulação. Os valores médios das distâncias $N-H \cdots X$ são, para um dado anião, semelhantes, qualquer que seja o par iónico e receptor em que se encontre. Esta constatação revela que os tamanhos da cavidade do receptor e do catião não influenciam o comprimento das ligações de hidrogénio formadas com os protões amídicos, sendo a única fonte de variabilidade o tamanho do anião que leva a que essas distâncias aumentem com o aumento do seu raio. O facto das distâncias $N-H \cdots X$ serem independentes do receptor revela que este possui a capacidade de se adaptar ao par iónico, devido à mobilidade introduzida pelos segmentos poliéter que ligam o calixareno à isoftalamida, e que permite que esta se aproxime/afaste do anião.

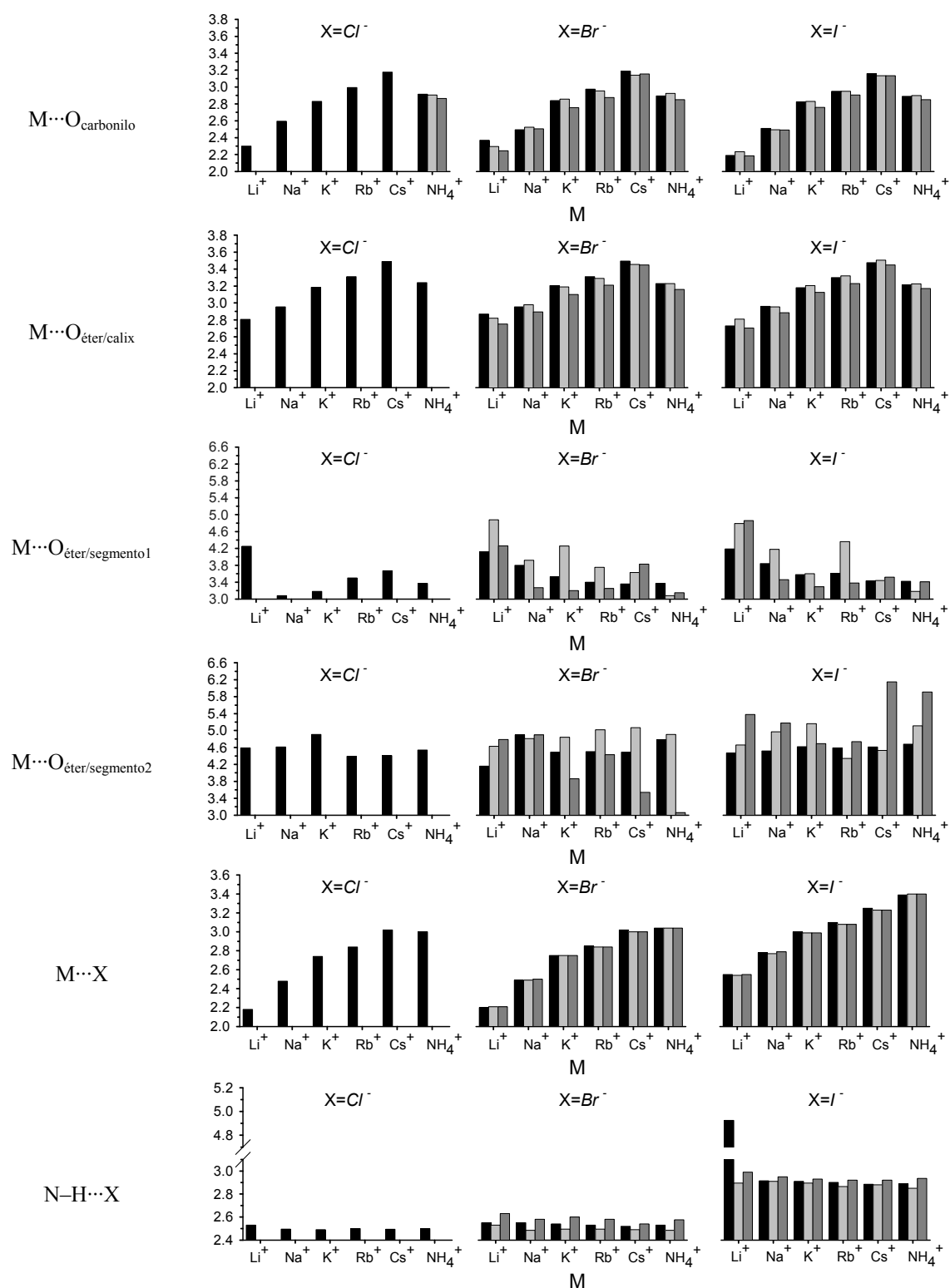


Figura VII-8. Gráficos das várias distâncias médias consideradas (ver texto), em Å, nos complexos **1**(MX), **3**(MX) e **5**(MX) (barra preta, cinza claro e cinza escuro, respectivamente) ao longo de 2 ns de simulação.

As distâncias médias entre o anião e o catião ($M\cdots X$) indicam que os diversos receptores não influenciam os valores medidos. Dada a natureza essencialmente electrostática da interacção que medeia a formação dos pares iónicos, as interacções que estes estabelecem com os receptores não promovem variações significativas nas distâncias $M\cdots X$ medidas. Para um dado anião X , a única fonte de variabilidade nas distâncias $M\cdots X$ é a natureza do catião M , de tal forma que estas aumentam com o aumento do raio do catião, tal como seria expectável.

Além do anião e dos oxigénios do receptor, algumas moléculas de solvente podem estar presentes na esfera de coordenação do catião. Assim, e no sentido de determinar os números de coordenação dos catiões nos vários complexos considerados, contabilizaram-se, ao longo dos 2 ns de simulação, os centros dadores de electrões distanciados até 3.4 e 3.8 Å do catião. A primeira distância permite contabilizar a quantidade de átomos de oxigénio carbonílicos do receptor e centros dadores do solvente (oxigénio da acetona ou azoto do acetonitrilo) coordenados ao catião metálico, enquanto que a segunda determina o número de oxigénios dos segmentos poliéter também coordenados ao metal. A escolha destes limites é algo arbitrária, uma vez não ser possível definir inequivocamente qual as distâncias para as quais as interacções catião/dador passam a ser negligenciáveis. Porém, os valores escolhidos permitem definir claramente alguns padrões nos números de coordenação. Na Figura VII-9 encontram-se representados os números de coordenação médios do catião, sendo que estes foram divididos em duas categorias: devidos a centros dadores presentes no complexo (oxigénios do receptor + anião; Figura VII-9a) e devidos a centros dadores do solvente (oxigénio/azoto do solvente; Figura VII-9b). Dos dados obtidos destacam-se três resultados importantes. Em primeiro, os números de coordenação de Li^+ devidos a dadores do complexo são pequenos (cerca de 5; Figura VII-9a), indicando que o seu pequeno raio permite apenas a coordenação ao anião e aos oxigénios da unidade calix[4]diquinona (dois oxigénios carbonílicos e dois poliéter). Em segundo, os maiores números de coordenação registados para os complexos **5**(MBr) ($M \neq Li^+$; Figura VII-9a) apontam para uma associação mais forte do par iónico ao receptor **5**. Por fim, uma molécula de solvente encontra-se, em média, coordenada ao catião ao longo da simulação (Figura VII-9b), excepção feita para os complexos **1**(NH_4X), para os quais não se regista coordenação do catião amónio por moléculas de acetonitrilo.

A análise das distâncias e números de coordenação mostra que a afinidade dos receptores **1**, **3** e **5** para os vários pares iónicos não é ditada pela existência de cavidades de ligação no receptor de tamanho e forma fixa, que permitem apenas a associação a pares iónicos de tamanho complementar. Pelo contrário, verificou-se que os receptores ajustam o tamanho da sua cavidade, de forma a coordenar os diversos pares iónicos estudados. Assim, e no sentido de se obter uma compreensão mais aprofundada das selectividades manifestadas pelos três receptores, procedeu-se ao cálculo das energias livres de associação relativas dos receptores aos diversos pares iónicos.

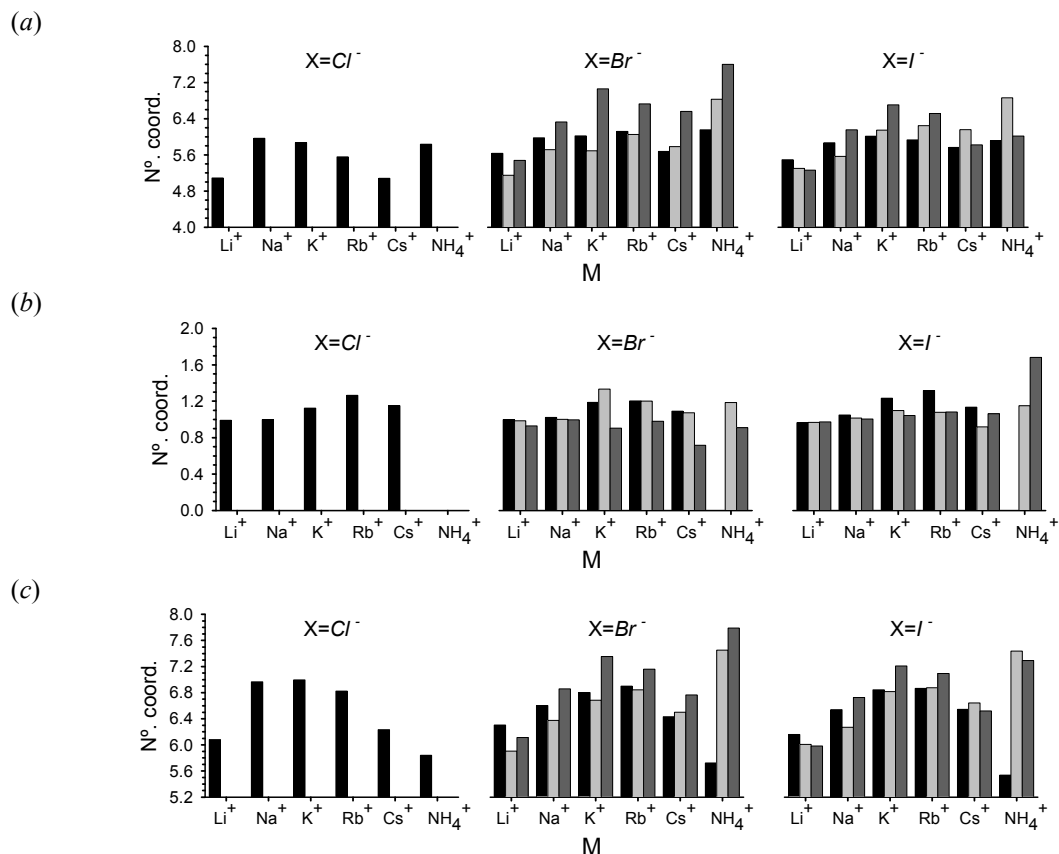


Figura VII-9. Gráficos dos números de coordenação médios do catião nos complexos **1**(MX), **3**(MX) e **5**(MX) (barra preta, cinzento claro e cinzento escuro, respectivamente) ao longo de 2 ns de simulação. Números de coordenação devidos a: (a) centros dadores do complexo (oxigénios do receptor + anião); (b) centros dadores do solvente e (c) soma dos anteriores (números de coordenação totais).

7.3 Integração termodinâmica

A dinâmica molecular acoplada a métodos de integração termodinâmica tem sido aplicada, com sucesso, na estimativa de constantes de associação relativas de receptores sintéticos a variados iões. De entre os exemplos existentes na literatura envolvendo receptores sintéticos e iões inorgânicos, sublinha-se a associação de aniões haleto (F^- , Cl^- e Br^-) e dihidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$) a receptores calix[4]pirrol e octafluorocalix[4]pirrol, em água e solventes orgânicos (CH_2Cl_2 e CH_3CN)^[8] e de catiões alcalinos a ionóforos bis(calix[4]diquinona), em DMSO^[9]. Neste trabalho, a integração termodinâmica por dinâmica molecular é estendida ao cálculo de constantes de associação relativas de pares iónicos não dissociados a receptores sintéticos. À data da publicação deste trabalho^[7] (início de 2008), este estudo constituiu, tanto quanto se sabe, o primeiro exemplo

da aplicação exaustiva desta metodologia ao cálculo de constantes de associação envolvendo pares iónicos.

O cálculo das constantes de associação relativas dos receptores **1**, **3** e **5** aos vários pares iónicos foi efectuado através de integração termodinâmica por dinâmica molecular e ciclos termodinâmicos. Para tal, procedeu-se à mutação dos catiões dos pares iónicos (mantendo os aniões inalterados) enquanto associados aos receptores ($\Delta G_{interacção}$) e enquanto em solução ($\Delta G_{solvatação}$); foram também efectuadas mutações equivalentes para os aniões (mantendo, desta feita, os catiões inalterados). Na transformação genérica **1**(MX→MY), a energia livre de associação relativa ($\Delta\Delta G_{associação}$) do par MY ao receptor **1**, relativamente ao par MX, é dada por:

$$\Delta\Delta G_{associação} = \Delta G_{interacção}(\mathbf{1}(\text{MX} \rightarrow \text{MY})) - \Delta G_{solvatação}(\text{MX} \rightarrow \text{MY})$$

sendo que a associação de MY a **1** será preferencial se $\Delta\Delta G_{associação} < 0$.

A ordem pela qual se realizaram as mutações foi de $\text{Na}^+ \rightarrow \text{Li}^+$, $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+ \rightarrow \text{Rb}^+ \rightarrow \text{Cs}^+$ e $\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{K}^+$, para os catiões, e $\text{Cl}^- \rightarrow \text{Br}^- \rightarrow \text{I}^-$, para os aniões. A escolha das mutações efectuadas foi ditada pelas constantes de associação determinadas experimentalmente (ver Tabela VII-1). De modo a avaliar os eventuais efeitos de histerese nas mutações simuladas, as seguintes mutações foram também realizadas: **3**(LiI→LiBr); **3**(CsI→RbI→KI→NaI); **5**(LiBr→NaBr); **5**(CsBr→RbBr) e **5**(CsI→RbI). Os valores de $\Delta G_{interacção}$ assim obtidos, ao não diferirem em mais de 0.3 kcal mol⁻¹ dos obtidos através das mutações no sentido directo, indicam não haver efeitos de histerese significativos nas transformações efectuadas pelo que, dado o elevado número de sistemas em causa, optou-se por efectuar apenas as demais mutações no sentido inicialmente apresentado.

Nas Figura VII-10 e Figura VII-11 encontram-se sumariados os valores de $\Delta\Delta G_{associação}$ calculados por integração termodinâmica e obtidos a partir das constantes de associação determinadas experimentalmente (para comparação). As componentes individuais de $\Delta\Delta G_{associação}$ ($\Delta G_{interacção}$ e $\Delta G_{solvatação}$) e os respectivos erros encontram-se tabelados no final do capítulo como tabelas auxiliares (Tabela VII-4 e Tabela VII-5). Pela análise da Figura VII-10, regista-se uma concordância generalizada entre os valores determinados computacional e experimentalmente, de tal forma que, exceptuando-se algumas transformações $\text{RbX} \rightarrow \text{CsX}$ e $\text{NH}_4\text{X} \rightarrow \text{KX}$, ambos os valores de $\Delta\Delta G_{associação}$ apresentam o mesmo sinal e magnitude. No caso do receptor **1**, a selectividade para os pares iónicos com Cl^- e Br^- decresce de acordo com a ordem dos catiões: $\text{NH}_4^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$. Esta ordem segue de perto a selectividade registada experimentalmente, exceptuando-se os pares iónicos CsCl/RbCl e CsBr/RbBr, para os quais **1** apresenta preferência para CsCl e CsBr. Repare-se, porém, que estas inconsistências, também verificadas nas mutações **3**(RbI→CsI) e **5**(RbBr→CsBr) não podem ser sobrevalorizadas, uma vez

que os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ experimentais são de tal forma pequenos que os erros associados podem levar à inversão da selectividade. Nesse sentido, não é permitida uma grande discussão.

Considerando agora as mutações $\text{NH}_4\text{X} \rightarrow \text{KX}$, os resultados obtidos computacionalmente são inteiramente consistentes com os correspondentes experimentais quando a associação dá-se ao receptor **1** e ao receptor **3**, na presença de I^- . Verifica-se que nos casos em que há concordância na

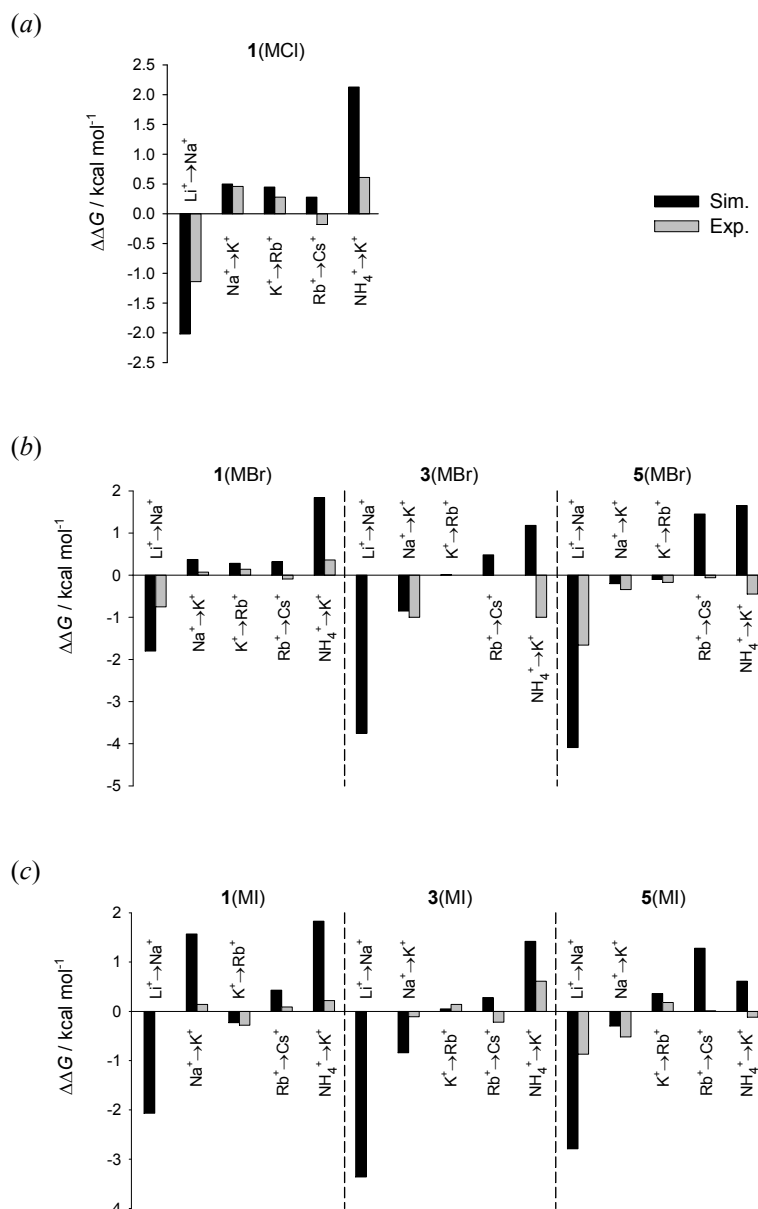


Figura VII-10. Constantes de associação ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) do par iónico NX aos receptores **1**, **3** e **5**, relativamente à associação de MX, determinadas por integração termodinâmica da mutação $\text{MX} \rightarrow \text{NX}$ (barras pretas). Em (a), $\text{X} = \text{Cl}^-$, (b) $\text{X} = \text{Br}^-$ e (c) $\text{X} = \text{I}^-$. Os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ calculados a partir das constantes de associação determinadas experimentalmente são também representados para comparação (barras cinzentas).

selectividade, os valores computados estão, em regra, sobrestimados em cerca de 1 kcal mol⁻¹, embora este erro seja completamente aceitável. Note-se que, de acordo com os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ computados para as mutações $\text{NH}_4\text{X} \rightarrow \text{KX}$, os complexos com NH_4X são sistematicamente mais estáveis que os com KX , o que é inteiramente compreensível, e até mesmo expectável, uma vez que a associação do catião amónio aos receptores é mediada por interacções electrostáticas e ligações de hidrogénio, em oposição ao catião potássio, cuja associação é apenas de natureza electrostática.

Pela análise da Figura VII-10, e como foi já referido atrás, verifica-se que os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ computados e obtidos experimentalmente se encontram, à parte de algumas mutações $\text{RbX} \rightarrow \text{CsX}$ e $\text{NH}_4\text{X} \rightarrow \text{KX}$, em boa concordância. Importa agora retirar daí tendências concretas acerca da selectividade dos receptores relativamente aos vários pares iónicos. Os valores largamente negativos de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ relativos às mutações $\text{LiX} \rightarrow \text{NaX}$ sugerem claramente que as cavidades de ligação dos três receptores são demasiado grandes para acomodarem eficientemente

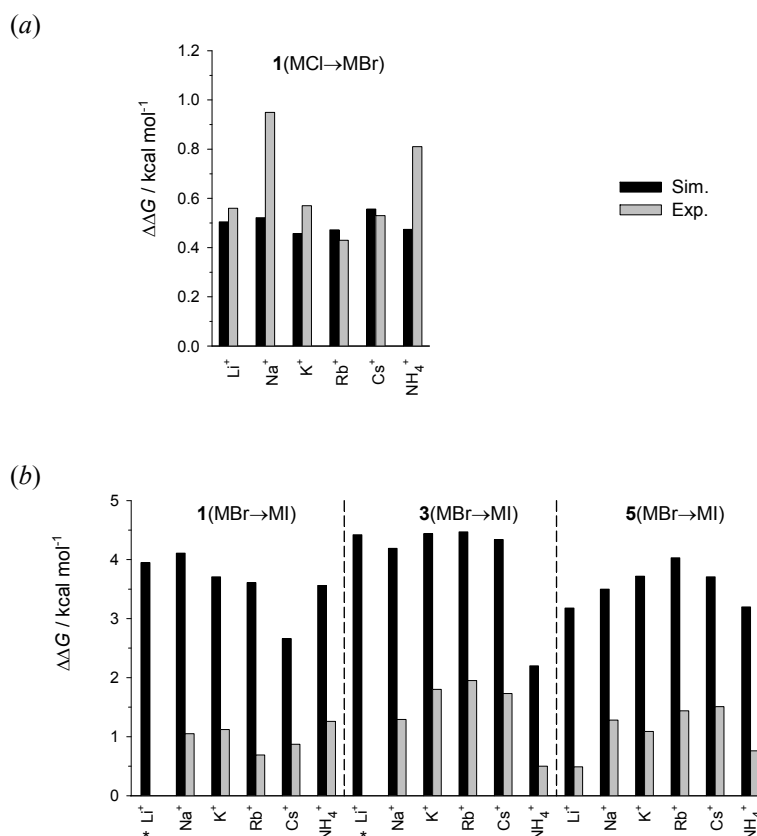


Figura VII-11. Constantes de associação ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) do par iónico MX aos receptores **1**, **3** e **5**, relativamente à associação de MY, determinadas por integração termodinâmica da mutação $\text{MX} \rightarrow \text{MY}$ (barras pretas). Em (a), $\text{X} = \text{Cl}^-$ e $\text{Y} = \text{Br}^-$ e (b) $\text{X} = \text{Br}^-$ e $\text{Y} = \text{I}^-$. Os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ calculados a partir das constantes de associação determinadas experimentalmente são também representados para comparação (barras cinzentas).

os pares iónicos LiX. Excluindo os pares NH_4X , verifica-se que os complexos mais estáveis são **1**(NaX), **3**(KX) e **5**(RbX), sugerindo assim haver selectividade dos receptores maiores pelos pares iónicos com catiões maiores.

Até aqui analisou-se a influência dos catiões nas selectividades evidenciadas pelos receptores. Uma análise semelhante é agora efectuada para as mutações $\text{MCl} \rightarrow \text{MBr}$ e $\text{MBr} \rightarrow \text{MI}$, avaliando-se assim o efeito do anião nas constantes de associação relativas (Figura VII-11). Os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ computados a partir das mutações **1**($\text{MCl} \rightarrow \text{MBr}$) estão em perfeito acordo com os valores determinados experimentalmente, verificando-se discrepâncias não superiores a $0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. Regista-se que os complexos **1**(MCl) são sistematicamente mais estáveis que os análogos **1**(MBr), o que sugere que a cavidade de ligação do receptor **1** não possui o tamanho adequado para comportar eficientemente os pares iónicos contendo o anião maior Br^- .

A concordância quantitativa encontrada entre os valores de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ computados e determinados experimentalmente para as mutações $\text{MCl} \rightarrow \text{MBr}$, não se verifica para as mutações $\text{MBr} \rightarrow \text{MI}$, embora para estas se registe uma concordância qualitativa. Ambos os conjuntos de resultados (valores computados e experimentais) indicam que os complexos com os pares iónicos MBr são mais estáveis que com MI, sugerindo que o anião iodeto é demasiado grande para ser acomodado na cavidade de ligação de qualquer um dos receptores **1**, **3** ou **5**. À semelhança do relatado no capítulo §6, também aqui a sobrestimação de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ na mutação $\text{MBr} \rightarrow \text{MI}$ aponta para a deficiente modelação do anião iodeto. Embora as energias livres de solvatação computadas para este anião em acetona e acetonitrilo não difiram em mais de 1 kcal mol^{-1} das análogas experimentais (o que é inteiramente aceitável), a sobrestimação de $\Delta\Delta G_{\text{associação}}$ sugere a necessidade de modelar o anião e os grupos N-H da isoftalamida a um nível quântico.

Levando em conta a totalidade dos resultados obtidos a partir da integração termodinâmica, conclui-se que o receptor **1** é o que mais eficientemente se associa aos pares iónicos mais pequenos LiCl e NaCl, embora apresente maior selectividade para o último. Os receptores maiores **3** e **5** surgem como os mais adequados para o reconhecimento e associação de pares iónicos maiores. Em concreto, **3** e **5** apresentam-se selectivos para KBr e RbBr, respectivamente. No que respeita aos pares NH_4X , os três receptores apresentam selectividade idêntica, embora o receptor **1** se associe preferencialmente a NH_4Cl , e os receptores **3** e **5** a NH_4Br .

7.4 Conclusão

O estudo computacional da associação dos pares iónicos MX ($M = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Rb}^+, \text{Cs}^+$ e NH_4^+ ; $X = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$ e I^-) aos receptores **1**, **3** e **5** permitiu uma compreensão mais detalhada dos mecanismos de reconhecimento e facultou uma visão mais aprofundada das selectividades apresentadas pelos três receptores.

As análises conformacionais efectuadas indicaram que a associação dos pares iónicos implica a inversão da conformação 1,3 alternada da unidade calix[4]diquinona dos receptores livres em solução para uma conformação em cone. Em simultâneo, ocorre a sobreposição da unidade isoftalamida sobre uma quinona do calix[4]diquinona de modo a estabelecerem-se interacções aromáticas π - π entre anéis, levando a que os locais de ligação dos aniões e catiões se situem próximos entre si, permitindo o reconhecimento simultâneo do catião e do anião em contacto. Esta alteração conformacional verificou-se ser necessária nos três receptores estudados, levando a que a cavidade de ligação apresente a pré-organização necessária para poder acomodar eficientemente o par iónico. Estas observações foram inteiramente corroboradas pelas estruturas de raios-X do receptor livre **1** e do dímero $[\mathbf{1}(\text{NH}_4\text{Cl})]_2$.

As energias livres relativas de associação dos vários pares iónicos aos três receptores, obtidas através de cálculos de integração termodinâmica, revelaram-se qualitativamente concordantes com as determinadas experimentalmente, havendo mesmo concordância quantitativa em grande parte dos casos. Os resultados assim obtidos sugerem haver uma maior adequação dos receptores maiores **3** e **5** para a associação aos pares iónicos de maior tamanho, enquanto que o menor **1** se adequa aos pares iónicos mais pequenos. Ficou mostrada a preferência de **1** por NaCl, e em menor extensão por LiCl, enquanto que **3** e **5** se apresentam selectivos para KBr e RbBr, respectivamente. Relativamente aos pares NH_4X , os três receptores apresentam selectividade idêntica, embora **1** se associe preferencialmente a NH_4Cl , e **3** e **5** a NH_4Br .

7.5 Procedimento experimental

As simulações de mecânica e dinâmica molecular foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER9^[10]. A descrição do catião amónio e dos receptores **1**, **3** e **5** foi efectuada com parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[11], enquanto que os parâmetros para os restantes catiões são os descritos por Åqvist^[12], disponíveis no campo de forças parm99^[13]. A descrição atomista dos solventes acetonitrilo e acetona foi efectuada de acordo com Grabuleda *et al.*^[14] e Martin e Biddy^[15], respectivamente, enquanto que os aniões foram descritos com os parâmetros reportados por Jorgensen *et al.*^[16], exceptuando-se o cloreto que foi descrito de acordo com Blas *et al.*^[8]. A obtenção de cargas atómicas parciais para os receptores e catião amónio foi efectuada por aplicação da metodologia RESP^[17, 18] ao mapa de potencial electrostático calculado ao nível HF/6-31G*, sobre geometrias previamente optimizadas ao mesmo nível, usando o programa Gaussian03^[19].

Os modelos iniciais do receptor **1** livre e do complexo **1**(NH₄Cl), utilizados na análise conformacional, foram obtidos directamente das estruturas de raio-X respectivas. Os receptores **3** e **5** foram construídos por adição dos segmentos poliéter em falta ao receptor **1**, e posteriormente optimizados com o software Cerius2^[20], usando o campo de forças universal^[21-23]. Subsequentemente, os três modelos obtidos foram transferidos para o programa Gaussian03 para o cálculo de cargas, tal como descrito acima.

A análise conformacional dos receptores **1**, **3** e **5** consistiu em 2 ns de dinâmica molecular a 2000 K, usando um passo de integração de 1 fs, tendo-se recolhido, em intervalos regulares, um total de 20000 conformações para cada receptor. Procedeu-se então à sua minimização por mecânica molecular através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente, seguidos do método de gradiente conjugado até que o critério de convergência de 0.0001 kcal mol⁻¹ fosse alcançado. Um procedimento equivalente foi também efectuado para os complexos **1**(KCl), **1**(NH₄Cl), **3**(KBr) e **5**(KBr). Para tal, cada par iónico foi inserido na cavidade de ligação do receptor, tendo o catião sido colocado junto à unidade calix[4]diquinona e o anião junto aos protões amídicos da isoftalamida.

Os receptores das conformações de menor energia obtidas para os complexos **3**(KBr) e **5**(KBr) foram novamente submetidos ao cálculo de cargas (sem optimização das estruturas por QM), sendo estas as utilizadas nas simulações de dinâmica molecular subsequentes. A obtenção dos restantes complexos foi efectuada substituindo os pares iónicos, nas conformações de menor energia dos complexos **1**(KCl), **3**(KBr) e **5**(KBr), pelos requeridos. Os complexos obtidos foram

então inseridos em caixas cúbicas de solvente pré-equilibradas contendo 752 moléculas de acetonitrilo, no caso dos complexos **1**(MX), e 580 e 600 moléculas de acetona, no caso dos complexos **3**(MX) e **5**(MX), respectivamente. Os sistemas foram então submetidos a uma relaxação inicial do soluto e do solvente por mecânica molecular, através de 1000 ciclos do método de gradiente descendente seguidos de 5000 ciclos do método de gradiente conjugado. Durante este processo, a mobilidade do soluto foi limitada por aplicação de uma penalização harmónica ($k = 500 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$) à sua energia potencial. Seguiu-se o aquecimento dos sistemas a 300 K durante 50 ps de dinâmica molecular em condições *NVT*. A densidade global foi então trazida a um equilíbrio, durante 150 ps, em condições *NpT*, tendo-se verificado que esta se manteve estável durante, pelo menos, os últimos 50 ps de simulação (resultando em caixas cúbicas de aproximadamente $42 \times 42 \times 42 \text{ \AA}^3$). Por fim, os sistemas foram submetidos a 2 ns de dinâmica molecular em condições *NpT*, tendo sido registadas as configurações dos sistemas a cada 0.2 ps, num total de 10 000 configurações por sistema. Estas foram posteriormente analisadas com o módulo *ptraj*^[10]. O algoritmo SHAKE^[24] foi utilizado em todas as simulações em solução e em todas as ligações envolvendo hidrogénio, permitindo o uso de um passo de integração de 2 fs. O cálculo directo de interações *van der Waals* foi restringido a partículas separadas até 12 Å, enquanto que as interações electrostáticas de longo alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[25]. O controlo da temperatura foi efectuado através da dinâmica de *Langevin* usando uma frequência de colisão de 1.0 ps^{-1} .

O cálculo das energias de associação relativas ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$), através de integração termodinâmica, requereu o cálculo das energias livres de solvatação relativas dos pares iónicos em solução. Para tal, foram preparados sistemas contendo os pares iónicos em 266 ou 369 moléculas de acetona ou acetonitrilo, respectivamente, tendo sido posteriormente submetidos ao mesmo protocolo de equilibração acima apresentado. No final obtiveram-se sistemas cúbicos de aproximadamente $32 \times 32 \times 32 \text{ \AA}^3$.

Todas as representações de estruturas moleculares foram efectuadas com o programa PyMOL^[26].

7.5.1 Potencial electrostático (Figura VII-2)

O cálculo dos potenciais electrostáticos da Figura VII-2 foi efectuado usando o programa APBS: *Adaptive Poisson-Boltzmann Solver*^[27-29]. As cargas utilizadas foram as cargas parciais atrás descritas (cargas *resp*), sendo os raios atómicos usados os apresentados na Tabela VII-2. O

potencial foi determinado pela resolução da equação não linear de *Poisson-Boltzmann* numa grelha de tamanho $40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}^3$, contendo $97 \times 97 \times 97$ pontos. As constantes dieléctricas utilizadas foram de 1.00 e 36.64^[30] para o soluto e solvente (CH_3CN), respectivamente, tendo as condições fronteira sido ditadas por múltiplas esferas de *Debye-Hückel*. A temperatura foi de 298 K. Na figura considerada, encontra-se representado o potencial electrostático ao longo da superfície molecular de *Lee-Richards* (superfície acessível ao solvente), determinada usando uma esfera com 0.7 \AA de raio.

Tabela VII-2. Raios atómicos usados no cálculo do potencial electrostático^[31].

Elemento	Raio / \AA
C	1.70
H	1.20
O	1.50
N	1.55

7.5.2 Integração termodinâmica

O cálculo das energias livres de associação relativas ($\Delta\Delta G_{\text{associação}}$) dos pares iónicos aos receptores foi efectuado a partir da expressão^[32]

$$\Delta\Delta G_{\text{associação}} = \Delta G_{\text{interacção}} - \Delta G_{\text{solvatação}} \quad (7.1),$$

onde $\Delta G_{\text{interacção}}$ corresponde à energia livre relativa de interacção do par iónico com o receptor (em solução) e $\Delta G_{\text{solvatação}}$ à energia livre relativa do par iónico em solução (na ausência do receptor). Com o objectivo de calcular estas duas componentes, procedeu-se à mutação do ião B, do par iónico AB, no ião C do par AC através do acoplamento do parâmetro de ordem $\lambda \in [0;1]$ ao Hamiltoniano do sistema, de tal forma que para $\lambda = 0$ está-se em presença do par AB ($H_{\lambda=0}$) e, para $\lambda = 1$, em presença do par AC ($H_{\lambda=1}$). Para valores intermédios de λ , o Hamiltoniano foi definido por:

$$H_{\lambda} = (1 - \lambda) H_{\lambda=0} + \lambda H_{\lambda=1} \quad (7.2).$$

Estas transformações foram efectuadas de forma independente para cada par iónico em solução e no complexo solvatado, sendo ΔG_i ($i = \text{interacção/solvatação}$) calculado a partir de^[32]:

$$\Delta G_i = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H_\lambda}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (7.3).$$

O integral acima foi estimado através de integração numérica pela regra do trapézio, nos casos em que as mutações envolveram apenas iões monoatômicos, e por quadratura de Gauss, no caso das mutações $\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{K}^+$. A integração pela regra do trapézio foi realizada a partir de 21 simulações independentes, cada uma das quais realizadas para um valor de λ pertencente ao conjunto $\{0.00, 0.05, 0.10, 0.15, \dots, 0.95, 1.00\}$. Cada simulação consistiu em 20+100 ps de dinâmica molecular a 300 K e 1 atm, sendo os primeiros 20 ps dedicados à equilibração do sistema e os restantes 100 ps à recolha de dados. O algoritmo SHAKE foi utilizado em todas as ligações envolvendo hidrogénio, permitindo o uso de um passo de integração de 2 fs.

No caso das mutações $\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{K}^+$, em que se recorreu à integração por quadratura de Gauss, foi necessário remover o SHAKE das ligações N–H do amónio, uma vez haver aniquilação dos protões deste catião, levando assim à necessidade de se utilizar um passo de integração de 1 fs. Estas mutações foram divididas em duas etapas, uma consistindo na transferência da carga dos protões do amónio para o azoto, e outra na subsequente alteração dos parâmetros *van der Waals* do azoto nos de K^+ e na aniquilação dos hidrogénios, de tal modo que ΔG_i ($i = \text{interacção/solvatação}$) foi dado por:

$$\Delta G_i = \Delta G_{\text{transferência carga}} + \Delta G_{\text{modificação vdw}} \quad (7.4).$$

Para cada etapa foram realizadas 12 simulações independentes (20+100 ps, 300 K, 1 atm, $dt = 1\text{fs}$), uma para cada valor de λ constante da Tabela VII-3, tendo cada uma das parcelas do membro direito da equação (7.4) sido aproximada por

$$\Delta G \approx \sum_{n=1}^{12} w_n \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda_n} \quad (7.5),$$

em que w_n são os pesos associados aos pontos de quadratura λ_n (Tabela VII-3). Na modificação das cargas foi aplicado o Hamiltoniano interpolador patente na equação (7.2), enquanto que na manipulação dos parâmetros de *vdw*, o seguinte Hamiltoniano foi utilizado:

$$H_\lambda = (1-\lambda)^6 H_{\lambda=0} + \left[1 - (1-\lambda)^6 \right] H_{\lambda=1} \quad (7.6).$$

Os desvios padrão associados aos valores de ΔG obtidos por integração foram calculados a partir da seguinte expressão^[33, 34]

$$\sigma_{\Delta G} = \sqrt{\sum_i \left(\sigma \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda_i} \right) \Delta \lambda_i \right)^2} \quad (7.7),$$

onde $\sigma(\partial H/\partial \lambda_i)$ corresponde ao desvio padrão corrigido associado à média $\langle \partial H/\partial \lambda_i \rangle$, na simulação i e $\Delta \lambda_i = \lambda_i - \lambda_{i-1}$. Os desvios padrão associados a $\Delta G_{\text{associação}}$ foram determinados pelo princípio da propagação de erros^[35].

Tabela VII-3. Abcissas e respectivos pesos usados na integração por quadratura de Gauss^[10].

n	w_n	λ_n
1	0.02359	0.00922
2	0.05347	0.04794
3	0.08004	0.11505
4	0.10158	0.20634
5	0.11675	0.31608
6	0.12457	0.43738
7	0.12457	0.56262
8	0.11675	0.68392
9	0.10158	0.79366
10	0.08004	0.88495
11	0.05347	0.95206
12	0.02359	0.99078

7.6 Tabelas auxiliares

Tabela VII-4. Energias livres relativas de solvatação ($\Delta G_{\text{solvatação}}$), interação ($\Delta G_{\text{interacção}}$) e associação ($\Delta \Delta G_{\text{associação}}$), em kcal mol⁻¹, dos vários pares iónicos ao receptor 1 (em acetonitrilo), 3 e 5 (em acetona), calculadas por integração termodinâmica a partir da mutação do catião dos pares iónicos.

Mutação	$\Delta G_{\text{solvatação}}^{\text{a)}} (acetonitrilo)$	$\Delta G_{\text{solvatação}}^{\text{a)}} (acetona)$	$\Delta G_{\text{interacção}}(\mathbf{1})^{\text{a)}})$	$\Delta G_{\text{interacção}}(\mathbf{3})^{\text{a,b)}})$	$\Delta G_{\text{interacção}}(\mathbf{5})^{\text{a,b)}})$	$\Delta \Delta G_{\text{associação}}(\mathbf{1})^{\text{a,b)}})$	$\Delta \Delta G_{\text{associação}}(\mathbf{3})^{\text{a,b)}})$	$\Delta \Delta G_{\text{associação}}(\mathbf{5})^{\text{a,b)}})$
LiCl → NaCl	23.39 ± 0.04		21.37 ± 0.05			-2.02 ± 0.06 (-1.14)		
NaCl → KCl	16.22 ± 0.03		16.72 ± 0.03			0.50 ± 0.04 (0.46)		
KCl → RbCl	5.44 ± 0.01		5.88 ± 0.01			0.45 ± 0.01 (0.28)		
RbCl → CsCl	8.01 ± 0.01		8.29 ± 0.02			0.28 ± 0.02 (-0.18)		
NH ₄ Cl → KCl	2.25 ± 0.02		4.37 ± 0.03			2.13 ± 0.04 (0.61)		
LiBr → NaBr	22.68 ± 0.04	24.88 ± 0.04	20.88 ± 0.04	21.13 ± 0.05	20.79 ± 0.06 20.82 ± 0.05	-1.80 ± 0.06 (-0.75)	-3.75 ± 0.07 (–)	-4.09 ± 0.07 -4.07 ± 0.07 (-1.66)
NaBr → KBr	15.83 ± 0.03	17.36 ± 0.03	16.19 ± 0.03	16.51 ± 0.04	17.16 ± 0.04	0.37 ± 0.04 (0.07)	-0.85 ± 0.05 (<0)	-0.20 ± 0.05 (-0.34)
KBr → RbBr	5.34 ± 0.01	5.74 ± 0.01	5.62 ± 0.01	5.76 ± 0.01	5.65 ± 0.01	0.28 ± 0.01 (0.14)	0.01 ± 0.02 (–)	-0.10 ± 0.02 (-0.17)
RbBr → CsBr	7.94 ± 0.01	8.40 ± 0.01	8.26 ± 0.02	8.88 ± 0.02	9.85 ± 0.02 9.54 ± 0.02	0.32 ± 0.02 (-0.09)	0.48 ± 0.02 (–)	1.45 ± 0.03 1.14 ± 0.02 (-0.06)
NH ₄ Br → KBr	1.73 ± 0.03	3.23 ± 0.03	3.58 ± 0.03	4.41 ± 0.03	4.88 ± 0.03	1.84 ± 0.04 (0.36)	1.18 ± 0.04 (<0)	1.65 ± 0.04 (-0.45)
LiI → NaI	19.19 ± 0.04	21.20 ± 0.04	17.12 ± 0.03	17.85 ± 0.04	18.41 ± 0.05	-2.07 ± 0.05 (–)	-3.36 ± 0.06 (–)	-2.79 ± 0.06 (-0.87)
NaI → KI	13.81 ± 0.02	15.96 ± 0.03	15.39 ± 0.03	15.13 ± 0.03	15.67 ± 0.04	1.57 ± 0.03 (0.14)	-0.84 ± 0.04 (-0.11)	-0.30 ± 0.05 (-0.52)
KI → RbI	5.17 ± 0.01	5.14 ± 0.01	4.94 ± 0.01	5.19 ± 0.01 5.24 ± 0.01	5.50 ± 0.01	-0.23 ± 0.01 (-0.28)	0.05 ± 0.01 0.09 ± 0.01 (0.14)	0.36 ± 0.01 (0.18)
RbI → CsI	7.20 ± 0.01	7.65 ± 0.01	7.62 ± 0.01	7.93 ± 0.02 7.75 ± 0.02	8.93 ± 0.02	0.43 ± 0.02 (0.09)	0.28 ± 0.02 0.10 ± 0.02 (-0.22)	1.28 ± 0.02 1.19 ± 0.02 (0.01)
NH ₄ I → KI	-0.19 ± 0.03	1.35 ± 0.03	1.64 ± 0.03	2.78 ± 0.03	2.63 ± 0.03	1.83 ± 0.04 (0.22)	1.42 ± 0.04 (0.61)	1.28 ± 0.04 (-0.12)

^{a)} Um valor positivo indica que a solvatação, interação ou associação do par iónico de partida da mutação é favorável;

Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão.

^{b)} Os valores em itálico correspondem à mutação inversa da apresentada.

A negrito e entre parêntesis são apresentados as energias livres de associação relativas obtidas experimentalmente.

Tabela VII-5. Energias livres relativas de solvatação ($\Delta G_{\text{solvatação}}$), interacção ($\Delta G_{\text{interacção}}$) e associação ($\Delta \Delta G_{\text{associação}}$), em kcal mol⁻¹, dos vários pares iónicos ao receptor 1 (em acetónitrilo), 3 e 5 (em acetona), calculadas por integração termodinâmica a partir da mutação do anião dos pares iónicos.

Mutação	$\Delta G_{\text{solvatação}}^{\text{a)}} (acetónitrilo)$	$\Delta G_{\text{solvatação}}^{\text{a)}} (acetona)$	$\Delta G_{\text{interacção}}(1)^{\text{a)}}$	$\Delta G_{\text{interacção}}(3)^{\text{a,b)}}$	$\Delta G_{\text{interacção}}(5)^{\text{a,b)}}$	$\Delta \Delta G_{\text{associação}}(1)^{\text{a,b)}}$	$\Delta \Delta G_{\text{associação}}(3)^{\text{a,b)}}$	$\Delta \Delta G_{\text{associação}}(5)^{\text{a,b)}}$
LiCl → LiBr	2.01 ± 0.01		2.51 ± 0.01			0.51 ± 0.01 (0.56)		
NaCl → NaBr	1.41 ± 0.01		1.93 ± 0.01			0.52 ± 0.01 (0.95)		
KCl → KBr	1.06 ± 0.01		1.51 ± 0.01			0.46 ± 0.01 (0.57)		
RbCl → RbBr	0.96 ± 0.01		1.43 ± 0.01			0.47 ± 0.01 (0.43)		
CsCl → CsBr	0.85 ± 0.01		1.41 ± 0.01			0.56 ± 0.01 (0.53)		
NH ₄ Cl → NH ₄ Br	1.63 ± 0.01		2.11 ± 0.01			0.47 ± 0.01 (0.81)		
LiBr → LiI	14.84 ± 0.03	14.33 ± 0.03	18.79 ± 0.04	18.75 ± 0.05 <i>18.54 ± 0.04</i>	17.51 ± 0.05	3.95 ± 0.05 (–)	4.42 ± 0.05 <i>4.20 ± 0.05</i> (–)	3.18 ± 0.05 (0.49)
NaBr → NaI	11.30 ± 0.02	10.56 ± 0.02	15.41 ± 0.03	14.75 ± 0.04	14.06 ± 0.04	4.11 ± 0.04 (1.05)	4.19 ± 0.04 (1.29)	3.50 ± 0.04 (1.28)
KBr → KI	9.26 ± 0.02	8.59 ± 0.02	12.97 ± 0.03	13.03 ± 0.03	12.30 ± 0.03	3.71 ± 0.04 (1.12)	4.44 ± 0.04 (1.80)	3.72 ± 0.04 (1.09)
RbBr → RbI	8.68 ± 0.02	7.97 ± 0.02	12.28 ± 0.03	12.44 ± 0.03	12.00 ± 0.03	3.61 ± 0.04 (0.69)	4.47 ± 0.04 (1.95)	4.03 ± 0.04 (1.44)
CsBr → CsI	7.95 ± 0.02	7.18 ± 0.02	10.61 ± 0.03	11.52 ± 0.03	10.89 ± 0.03	2.66 ± 0.03 (0.87)	4.34 ± 0.04 (1.73)	3.71 ± 0.04 (1.51)
NH ₄ Br → NH ₄ I	11.09 ± 0.03	10.37 ± 0.03	14.65 ± 0.04	12.58 ± 0.04	13.57 ± 0.04	3.56 ± 0.05 (1.26)	2.20 ± 0.05 (0.50)	3.20 ± 0.05 (0.76)

^{a)} Um valor positivo indica que a solvatação, interacção ou associação do par iónico de partida da mutação é favorável;

Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão.

^{b)} Os valores em itálico correspondem à mutação inversa da apresentada.

A negrito e entre parêntesis são apresentados as energias livres de associação relativas obtidas experimentalmente.

7.7 Referências

- [1] J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5847.
- [2] J. M. Mahoney, J. P. Davis, A. M. Beatty, B. D. Smith, *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 9819.
- [3] J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *Inorganic Chemistry* **2004**, *43*, 7617.
- [4] M. Cametti, M. Nissinen, A. D. Cort, L. Mandolini, K. Rissanen, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 3831.
- [5] J. M. Mahoney, K. A. Stucker, H. Jiang, I. Carmichael, N. R. Brinkmann, A. M. Beatty, B. C. Noll, B. D. Smith, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 2922.
- [6] C. Suksai, P. Leeladee, D. Jainuknan, T. Tuntulani, N. Muangsinsin, O. Chailapakul, P. Kongsaree, C. Pakavatchai, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2765.
- [7] M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K. M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Fejix, P. D. Beer, *Chemistry-a European Journal* **2008**, *14*, 2248.
- [8] J. R. Blas, M. Marquez, J. L. Sessler, F. J. Luque, M. Orozco, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 12796.
- [9] V. Felix, M. G. B. Drew, P. R. A. Webber, P. D. Beer, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2006**, *8*, 521.
- [10] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [11] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 1157.
- [12] J. Aqvist, *Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94*, 8021.
- [13] J. M. Wang, P. Cieplak, P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **2000**, *21*, 1049.
- [14] X. Grabuleda, C. Jaime, P. A. Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **2000**, *21*, 901.
- [15] M. G. Martin, M. J. Biddu, *Fluid Phase Equilibria* **2005**, *236*, 53.

- [16] W. L. Jorgensen, J. P. Ulmschneider, J. Tirado-Rives, *Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108*, 16264.
- [17] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 10269.
- [18] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9620.
- [19] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Revision B.04 ed., Pittsburgh PA, USA, **2003**.
- [20] Molecular Simulations Inc., 3.5 ed., san Diego, USA, **1999**.
- [21] C. J. Casewit, K. S. Colwell, A. K. Rappe, *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 10035.
- [22] C. J. Casewit, K. S. Colwell, A. K. Rappe, *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 10046.
- [23] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard, W. M. Skiff, *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 10024.
- [24] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, *23*, 327.
- [25] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 10089.
- [26] W. L. Delano, 1.1r1 ed., DeLano Scientific LLC, Palo Alto, CA, USA, **2008**.
- [27] N. A. Baker, D. Sept, S. Joseph, M. J. Holst, J. A. McCammon, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, *98*, 10037.
- [28] M. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14*, 105.
- [29] M. J. Holst, F. Saied, *Journal of Computational Chemistry* **1995**, *16*, 337.

- [30] D. R. Lide, *CRC handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data*, 89th Edition, D. R. Lide. ed., CRC, Boca Raton, London, **2008**.
- [31] J. M. Wang, W. Wang, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Molecular Graphics & Modelling* **2006**, 25, 247.
- [32] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin, **2007**.
- [33] J. L. Maccallum, D. P. Tieleman, *Journal of Computational Chemistry* **2003**, 24, 1930.
- [34] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*, Oxford University Press, Oxford, England, **1987**.
- [35] J. N. Miller, J. C. Miller, *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*, 5th Edition, Pearson Prentice Hall, Harlow, England, **2005**.

8 Capítulo

*MIGRAÇÃO ASSISTIDA, POR UM RECEPTOR HETERODITÓPICO
DERIVADO DE CALIX[4]DIQUINONA, DE KCl ATRAVÉS DE UMA
INTERFACE ÁGUA–CLOROFÓRMIO*

CONTEÚDO

8.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	195
8.2. SMD – ‘ <i>STEERED MOLECULAR DYNAMICS</i> ’	196
8.3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	198
8.3.1. <i>Preparação dos sistemas</i>	198
8.3.2. <i>Simulações cv-SMD</i>	199
8.4. RESULTADOS	200
8.4.1. <i>Análise conformacional</i>	200
8.4.2. <i>Simulações em solução</i>	201
8.4.2.1. 1 (KCl) em clorofórmio	201
8.4.2.2. 1 (KCl) em água	203
8.4.3. <i>Simulações cv-SMD</i>	205
8.4.3.1. PMF de KCl livre	206
8.4.3.2. Análise estrutural de KCl livre	207
8.4.3.3. PMF de 1 (KCl)	207
8.4.3.4. Análise estrutural de 1 (KCl)	208
8.5. CONCLUSÃO	209
8.6. REFERÊNCIAS	210

Resumo

No capítulo anterior foi mostrada a capacidade de receptores heteroditópicos derivados de calix[4]diquinona para reconhecerem aniões e cátions monoatômicos na forma de pares iônicos. Inspirados pelos resultados obtidos, procedeu-se à investigação computacional exploratória das propriedades de transporte do receptor **1**, no sentido de ser utilizado como transportador de iões cloreto e potássio através da interface entre água e clorofórmio, na forma de par iônico. Neste capítulo são utilizadas simulações de dinâmica molecular em regime de não equilíbrio, em particular SMD, para determinar o perfil de energia livre (PMF) do par iônico KCl ao longo da coordenada reaccional, na presença e ausência do receptor **1**.

8.1 Contextualização

A migração de iões monoatômicos isolados através da interface líquido-líquido entre uma fase aquosa e uma orgânica é um processo energeticamente desfavorável quando ocorre no sentido água→solvente orgânico. Considerem-se um anião e um catião monoatômicos. Em fase aquosa, ambos encontram-se inteiramente solvatados por moléculas de água que estabelecem com eles diversas ligações de hidrogénio. Em consequência dessas interações, não se associam para formar um par iónico, uma vez que a estabilização electrostática entre iões com carga de sinal contrário é sobejamente compensada pelas interações estabelecidas com as moléculas de água. Neste contexto, a formação do par iónico leva a uma destruição mais extensa da estrutura interna da água líquida, quando comparada com a provocada pelo par iónico. Considerando agora esses mesmos iões numa fase orgânica (consideravelmente apolar), as interações passíveis de serem estabelecidas com o solvente são claramente mais fracas e em menor quantidade, levando a que os dois iões se possam associar e formar um par iónico, provocando uma menor rotura na estrutura interna do solvente. Assim, a presença dos iões dissociados em água é favorecida, quer em termos entálpicos (interações com o solvente em maior número e mais favoráveis), quer em termos entrópicos (maior destabilização da estrutura interna do solvente), pelo que a migração de ambos os iões da fase aquosa para a fase orgânica não é termodinamicamente espontânea^[1], sendo este facto claramente reflectido nos valores positivos das energias livres de transferência^[2-5].

A extracção líquido-líquido de iões por receptores pré-organizados, como éteres-coroa, criptandos, calixarenos e macrociclos derivados de catiões amónio, constitui uma importante área da química supramolecular^[6-11]. Nos últimos anos, alguns estudos de mecânica e dinâmica molecular têm abordado esta temática, permitindo uma visão e compreensão mais detalhada dos mecanismos moleculares que ocorrem na interface entre dois líquidos imiscíveis, tais como água e clorofórmio^[12-30]. Embora se tenha verificado que muitos dos receptores estudados não abundem na fase orgânica do sistema bifásico (para a qual se pretende que ocorra geralmente a migração dos iões), estes tendem a localizar-se preferencialmente na interface, prontos a reconhecerem e se associar aos iões presentes na fase aquosa.

O receptor heteroditópico **1** derivado da calix[4]diquinona, estudado no capítulo anterior (esquematizado na Figura VIII-1), surge naturalmente como um excelente candidato para transportador de iões K^+ e Cl^- através da interface em sistemas bifásicos e sistemas membranares. Neste contexto, e inspirado nos resultados experimentais e teóricos descritos anteriormente, procedeu-se à investigação computacional da capacidade do receptor **1** para assistir a migração de

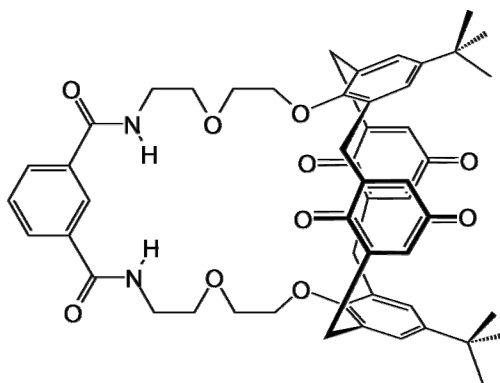


Figura VIII-1. Estrutura do receptor **1**.

iões K^+ e Cl^- através da interface entre uma fase aquosa e uma orgânica ($CHCl_3$). Em virtude das características do receptor, a migração de ambos os iões dar-se-á na forma de par iónico, sendo que o papel do receptor residirá na captura dos iões em água, na formação e estabilização do par iónico, e na sua posterior extracção para a fase orgânica. As propriedades do receptor apontam para que este se possa localizar preferencialmente na interface, com a cavidade de ligação dos iões orientada para fase aquosa, estando o restante corpo do receptor situado na fase orgânica.

O presente capítulo constitui uma análise exploratória que procura investigar as características estruturais e o perfil energético (energia livre de *Gibbs*) associado à migração do par iónico KCl através da interface água-clorofórmio, na ausência e presença do receptor **1**. Para tal, recorreu-se a simulações de dinâmica molecular convencional, para a avaliação do comportamento do complexo **1**(KCl) em solução, e simulações SMD (*'Steered Molecular Dynamics'*)^[31], para a reconstrução o PMF (*'Potential of Mean Force'* – Potencial de Força Média) associado à migração assistida, e não assistida, do par iónico através da interface.

8.2 SMD – *'Steered Molecular Dynamics'*

Numa simulação SMD, uma força externa F é aplicada a um sistema mecânico clássico governado pelo Hamiltoniano $H(\mathbf{r}, t)$, onde \mathbf{r} especifica a configuração de todo o sistema e t é o tempo^[31, 32]. Na formulação cv-SMD (*'constant velocity SMD'*), a força F produz uma alteração concreta do sistema num intervalo de tempo definido (i.e. com velocidade v constante), conduzindo-o ao longo de uma coordenada generalizada. Considere-se, então, a coordenada ξ . No instante t , F é dada por^[32]:

$$F(t) = k(\xi_0 + vt - \xi') \quad (8.1),$$

onde k é constante de força, ξ_0 é o valor tomado pela coordenada generalizada em $t = 0$, v é a velocidade e ξ' é o valor de ξ no instante t . A integração de $F(t)$ em ordem a t resulta na computação do trabalho generalizado $W(t)$ que, por sua vez, pode ser utilizado para calcular a diferença entre as energias livres dos estados A e B (G_A e G_B , respectivamente) através da identidade de Jarzynski^[32-38],

$$\exp\left(-\frac{\Delta G}{k_B T}\right) = \left\langle \exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right) \right\rangle_A \quad (8.2),$$

sendo que T é a temperatura, k_B a constante de Boltzmann e $\Delta G = G_B - G_A$; a expressão $\langle \cdot \rangle_A$ implica a média da quantidade entre parêntesis angulares, realizada sobre o estado inicial A . Identificando o estado A com ξ_0 (ξ em $t = 0$) e o estado B com ξ no instante t , é possível reconstruir o perfil de ΔG ao longo da coordenada generalizada ξ , isto é, o PMF $\equiv \Delta G(\xi)$ ^[31].

De acordo com a equação (8.2), o PMF, que é uma propriedade de sistemas em equilíbrio, pode ser extraído de simulações em regime de não-equilíbrio, embora seja necessário um elevado número de réplicas uma vez que está envolvida uma média exponencial. Contudo, o PMF pode ser satisfatoriamente reconstruído a partir da expansão cumulativa de segunda ordem da média exponencial, cujos cumulantes são calculáveis com elevada exactidão a partir de poucas réplicas, e que fornece geralmente um limite superior para o PMF^[31, 39]. No trabalho aqui apresentado, a metodologia de nivelção por bloco (*'block averaging'*) foi acoplada à expansão cumulativa de segunda ordem da média exponencial, o que permite obter um tecto para o PMF, assim como minimizar a variância dentro de cada bloco^[32, 39]. Assim, e de forma concisa, a reconstrução do PMF a partir das simulações SMD foi efectuada do seguinte modo:

1. Foram realizadas cinco réplicas de cada SMD;
2. Cada réplica foi dividida em blocos, cada um dos quais englobando um intervalo temporal de 20 ps, que correspondem a um deslocamento de 0.5 Å;
3. Para cada bloco i , os valores do trabalho W e da coordenada generalizada ξ das cinco réplicas foram recolhidos e usados para calcular os primeiros dois cumulantes e a coordenada reaccional média, de acordo com:

$$\begin{aligned} \kappa_{1,i} &= \langle W \rangle_i \\ \kappa_{2,i} &= \langle W^2 \rangle_i - \langle W \rangle_i^2 \\ \zeta_i &= \langle \xi \rangle_i \end{aligned} \quad (8.3)$$

sendo $\kappa_{n,i}$ o n -ésimo cumulante associado ao bloco i , $\langle W^n \rangle_i$ o valor médio de todos os valores W^n pertencentes ao bloco i e Z_i a coordenada reaccional média associada ao bloco i .

4. Por fim, o PMF foi calculado de acordo com^[31]

$$\Delta G(Z_i) = \kappa_{1,i} - \frac{1}{2k_B T} \kappa_{2,i} \quad (8.4).$$

8.3 Procedimento experimental

8.3.1 Preparação dos sistemas

As simulações de dinâmica molecular adiante descritas foram efectuadas com os programas existentes no pacote AMBER9^[40]. A parametrização do receptor **1** e dos iões Cl^- e K^+ encontra-se descrita detalhadamente no capítulo anterior (§7). De forma resumida, consistiu na atribuição de cargas *resp*^[41-43] e parâmetros retirados do campo de forças GAFF^[44] a **1**, e na descrição dos iões cloreto e potássio de acordo com as Blas *et al.*^[45] e Åqvist^[46], respectivamente. A modelação das moléculas de água foi efectuada com o modelo TIP3P^[47], ao passo que as moléculas de clorofórmio foram modeladas de acordo com Fox *et al.*^[48]. O algoritmo SHAKE^[49] foi aplicado a todas as ligações envolvendo hidrogénio, permitindo o uso de um passo de integração de 2 fs. O cálculo directo de interacções *van der Waals* foi restringido a partículas separadas até 12 Å, enquanto que as interacções electrostáticas de longo alcance foram tidas em conta através do uso da metodologia PME (Particle-mesh *Ewald*)^[50]. O controlo da temperatura foi efectuado através da dinâmica de Langevin usando uma frequência de colisão de 1.0 ps⁻¹.

Seguindo o procedimento apresentado por Lauterbach *et al.*^[27], o sistema bifásico de solvente foi construído a partir de duas caixas previamente equilibradas de água e clorofórmio (contendo 5103 e 1061 moléculas, respectivamente), com o soluto inserido posteriormente ora na fase aquosa ora na fase orgânica. As simulações começaram com uma minimização inicial do solvente, estando o soluto fixo, de modo a eliminar maus contactos entre ambos; a relaxação estendeu-se então a todo o sistema após a remoção da restrição de movimento do soluto. Posteriormente, procedeu-se ao aquecimento a 300 K durante 50 ps de dinâmica molecular *NVT*, após o qual foi submetido a 500 ps de dinâmica, em condições *NpT*, para equilibração da densidade. No final, a densidade final obtida foi de $1.20 \pm 0.01 \text{ g cm}^{-3}$ (correspondendo a um

sistema com tamanho $52 \times 52 \times 108 \text{ \AA}^3$), tendo permanecido constante durante pelo menos os últimos 250 ps finais de equilibração. Restrições de movimento foram novamente aplicadas ao soluto durante a etapa de aquecimento e equilibração, de forma a evitar o seu afastamento excessivo relativamente à localização inicial; as restrições foram definitivamente removidas em todas as simulações subsequentes. Por fim, foram realizados 10 ns de dinâmica molecular para recolha de dados.

8.3.2 Simulações cv-SMD

Dois átomos *fantasma* (sem carga nem parâmetros *van der Waals*), denominados DW e DC foram definidos e colocados em posições fixas na caixa bifásica, ambos tendo as mesmas coordenadas x e y; DW foi colocado no centro da fase aquosa enquanto que DC foi colocado no centro da fase orgânica. A função de DC foi servir de ponto de ancoragem do catião K^+ , enquanto que a de DW foi actuar como ponto de referência para as simulações SMD (ver Figura VIII-2).

Nas simulações cv-SMD, foi aplicada ao catião uma penalização posicional harmónica ao longo do eixo zz' , com constante de força $k = 500 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$ (equação (8.1)), de modo a movimentar o catião em direcção a DW com uma velocidade constante de $2.5 \times 10^{-2} \text{ \AA ps}^{-1}$. Nenhuma restrição adicional foi aplicada ao sistema. Para cada uma das cinco réplicas efectuadas para cada sistema contendo o par iónico KCl ou o complexo **1**(KCl), as simulações cv-SMD partiram de configurações previamente equilibradas com o catião ancorado a DC, recolhendo-se então dados a cada 5 passos. Em consequência da deslocação da interface ao longo do eixo zz' , a coordenada reaccional ξ foi definida como sendo a distância do catião à interface, sendo positiva na fase aquosa, nula na interface, e negativa na fase orgânica; como tal, de ora em diante a coordenada

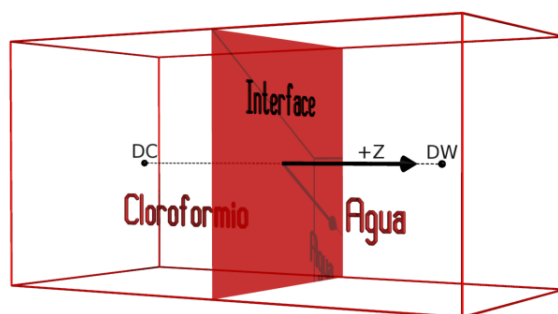


Figura VIII-2. Esquematisação do sistema bifásico de solvente, evidenciando-se o posicionamento dos átomos fantasma DC e DW, assim como o sentido positivo da coordenada reaccional z .

ξ será denotada por ζ . Por seu turno, a posição da interface (superfície divisora de *Gibbs*^[51, 52]) ao longo do eixo zz' foi definida como correspondendo ao ponto onde se verifica a intersecção das curvas de densidade dos dois líquidos^[27, 32, 51, 52], tendo sido recalculada a cada 100 passos de simulação.

8.4 Resultados

A apresentação e discussão dos resultados obtidos será efectuada nas secções que se seguem, começando com uma breve descrição da conformação do complexo **1**(KCl) utilizada nas simulações. Segue-se a descrição do comportamento do complexo quando inserido ora na fase aquosa ora na orgânica do sistema bifásico ao longo de 10 ns, assim como a exposição e discussão das simulações cv-SMD referentes à migração do par KCl livre, e associado a **1**, da fase orgânica para a aquosa. Nas simulações cv-SMD, e dada a dificuldade em pegar o par iónico em água e forçá-lo através da interface sem que ocorresse dissociação, apenas foi realizado e estudado o processo inverso, i.e., pegar o par KCl em clorofórmio e transportá-lo para água. Mesmo assim, o PMF associado ao movimento desejado água→clorofórmio é facilmente inferido a partir dos cálculos efectuados. Ainda nas simulações cv-SMD, os eventos após dissociação do par KCl foram desprezados, dado que o objectivo foi avaliar a capacidade do receptor **1** para actuar como mediador na transferência de Cl^- e K^+ como par iónico de água para clorofórmio.

8.4.1 Análise conformacional

A análise conformacional do complexo **1**(KCl) encontra-se descrita detalhadamente no capítulo anterior (§7). No entanto, segue-se uma descrição resumida das características estruturais da conformação de menor energia utilizada nas simulações subsequentes. Essa conformação, representada na Figura VIII-3, ostenta a unidade calix[4]diquinona em cone, estando o par iónico inserido da cavidade de ligação do receptor. A associação do anião dá-se por ligações de hidrogénio aos dois protões amídicos da unidade isoftalamida, enquanto que a associação do catião dá-se por coordenação a cinco oxigénios pertencentes à unidade calix[4]diquinona e segmento

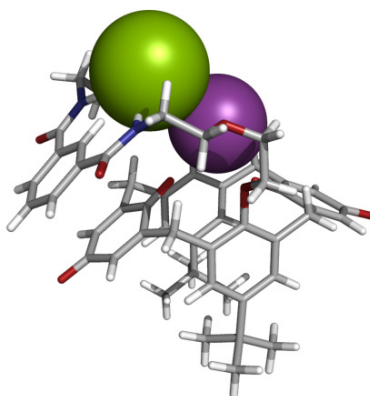


Figura VIII-3. Conformação de menor energia do complexo **1(KCl)** seleccionada para as simulações em solução. O catião e anião encontram-se representados por esferas violeta e verde, respectivamente; carbonos, oxigénios, azotos e hidrogénios representados a cinzento, vermelho, azul e branco, respectivamente.

poliéter. De modo a formar a cavidade de ligação, e a acomodar o par iónico, a unidade isoftalamida encontra-se disposta paralelamente a um quinona do calixareno (sugerindo ocorrência de interacções aromáticas π - π), permitindo assim que os locais de ligação do anião e catião se encontrem próximas entre si.

8.4.2 Simulações em solução

Foram realizadas simulações de dinâmica molecular convencional para dois sistemas formados pelo solvente bifásico e o complexo **1(KCl)**, estando, num caso, o complexo inserido no centro da fase orgânica e, no outro, inserido no centro da fase aquosa. O tempo total de simulação de cada sistema foi de 10 ns, tendo-se verificado tratar-se de um intervalo de tempo suficiente para que vários fenómenos relevantes pudessem ser observados.

8.4.2.1 **1(KCl)** em clorofórmio

A simulação iniciou-se com o complexo **1(KCl)** inserido no centro da fase orgânica (CHCl_3), como se ilustra na Figura VIII-4. Após remoção das restrições posicionais usadas para manter **1(KCl)** no centro da fase orgânica durante o processo de aquecimento e equilíbrio, o complexo começou a movimentar-se prontamente em torno do seu anterior ponto de ancoragem, eventualmente acabando por se dirigir na direcção da interface. Felizmente, o tempo decorrido entre a remoção das restrições de movimento e o assentamento do receptor ao longo da interface foi

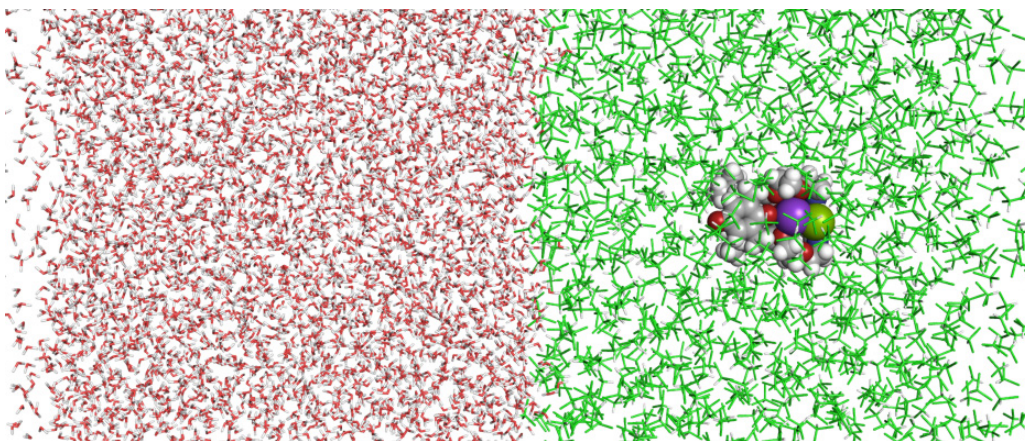


Figura VIII-4. Instantâneo, em $t = 0$ ns, do sistema bifásico mostrando o complexo **1**(KCl) no centro da fase orgânica (clorofórmio).

suficientemente pequeno para que pudesse ser observado nos 10 ns de simulação. De facto, foram necessários apenas cerca de 3 ns para que o processo integral de migração ocorresse!

Tendo o complexo migrado na direcção da interface, e antes do contacto definitivo com a interface, observou-se a formação de um cone de água dirigido para o interior da fase orgânica, permitindo que uma molécula de água rompesse a fina membrana de moléculas de clorofórmio ainda existente, e estabelecesse uma ligação de hidrogénio com o anião cloreto. Decorridos 3.2 e 5.6 ps após o primeiro contacto com moléculas de H_2O , registou-se uma segunda e terceira molécula de água dentro de um raio de 3.5 Å a partir do cloreto, rapidamente passando a uma média de quatro águas em torno do anião enquanto este se manteve associado aos protões amídicos da isoftalamida. A influência destas moléculas de água levou a que, decorridos 455 ps após o primeiro contacto com a fase aquosa, se quebrassem as ligações de hidrogénio $N-H \cdots Cl^-$ que mantinha o anião associado a **1**, embora a atracção electrostática do catião K^+ fosse suficiente para

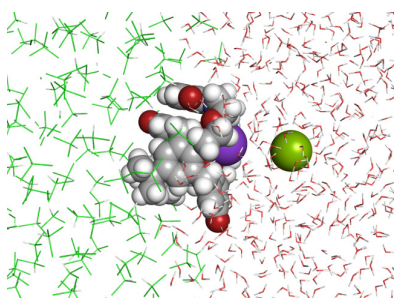


Figura VIII-5. Dissociação de KCl e consequente libertação do anião para água com o catião ainda associado a **1** na cavidade de ligação.

manter o par iónico durante os 384 ps seguintes. Após quebra definitiva das interacções $N-H \cdots Cl^-$, 2.5 moléculas adicionais de água entraram para a esfera de solvatação do anião, permitindo que uma média de 6.5 destas moléculas (variando entre 5 e 8) se encontrassem num raio de 3.5 Å do anião. Entretanto, 4 águas foram capazes de se estabelecer num raio de 3.5 Å do catião K^+ . A acção conjunta das moléculas de água em torno do anião e do catião levou a que, por fim, se desse a dissociação do par iónico e a completa libertação do anião cloreto para a fase aquosa (Figura VIII-5). A dissociação permitiu que a superfície do catião anteriormente

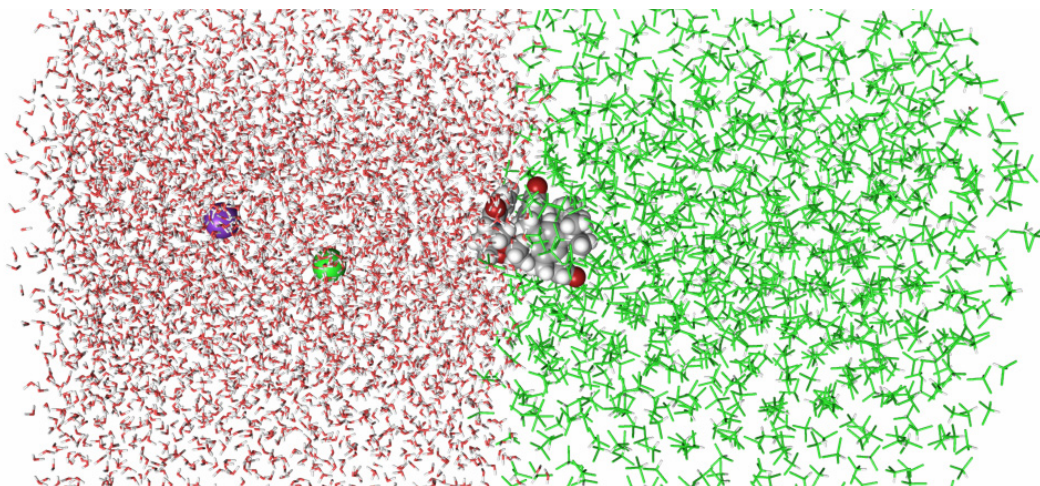


Figura VIII-6. Instantâneo do sistema bifásico após 10 ns de dinâmica molecular (10 ns após o instantâneo da Figura VIII-4). Note-se que o receptor migrou para a interface, e libertou os iões Cl^- e K^+ para a fase aquosa, onde se encontram plenamente solvatados. O receptor **1** dispõe-se na interface com a cavidade de ligação dirigida para a fase aquosa, e os grupos *tert*-butil, largamente apolares, inseridos em clorofórmio.

em contacto com o anião ficasse totalmente exposta a moléculas de água, levando a que um máximo de cinco destas moléculas se encontrem em seu redor. Porém, a completa libertação do catião demorou uns adicionais 2.45 ns após dissociação do par.

Durante o processo de libertação do par iónico, o receptor estabelece-se gradualmente na interface, com os grupos *tert*-butil da unidade calix[4]diquinona apontando para a fase orgânica, e completamente rodeados de moléculas de clorofórmio, enquanto que a quinona que não participa no empilhamento- π se dispõe ao longo da interface, permitindo que a cavidade de ligação do receptor se encontre integralmente exposta à fase aquosa (Figura VIII-6). De facto, após libertação do catião, a cavidade de ligação de **1** consegue acomodar várias moléculas de água no seu interior, o que é expectável dada a sua natureza polar. Simultaneamente, o empilhamento aromático π entre a isoftalamida e a quinona é quebrado, levando a primeira a dispor-se ao longo da interface.

8.4.2.2 **1(KCl) em água**

De forma equivalente à descrita anteriormente, a simulação iniciou-se, desta feita, com o complexo **1(KCl)** no centro da fase aquosa (Figura VIII-7). Porém, e contrastando com a situação anterior, a libertação do par iónico é um acontecimento bastante mais célere. Decorridos apenas 344 ps após remoção das restrições usadas para limitar a movimentação do complexo durante a fase de aquecimento e equilibração do sistema, registou-se a quebra concomitante e definitiva das duas ligações de hidrogénio que mantinham o anião associado ao protões amídicos da isoftalamida,

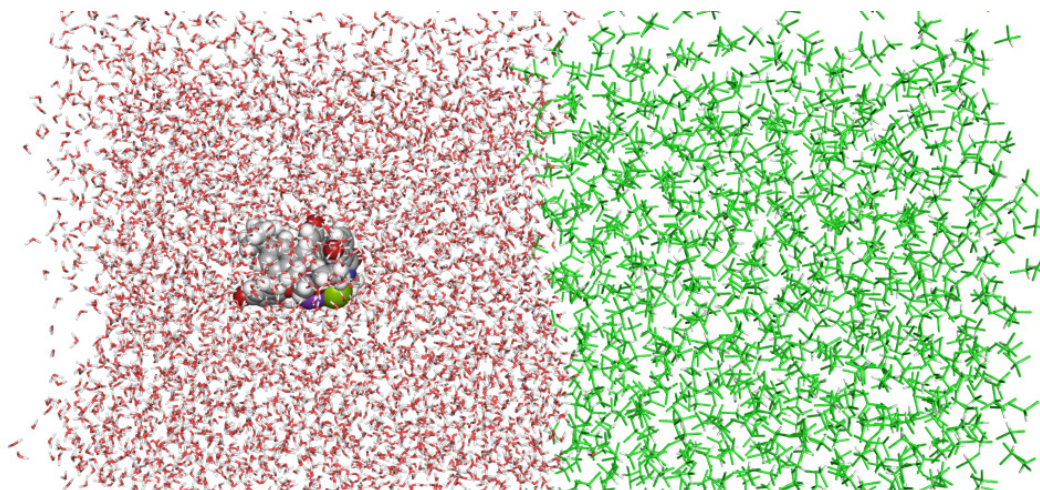


Figura VIII-7. Instantâneo, em $t = 0$ ns, do sistema bifásico com **1**(KCl) partindo do centro da fase aquosa.

deixando-o apenas a interagir com o catião na forma de par iónico. Enquanto ainda associado à isoftalamida, uma média de 4 moléculas de água encontram-se dentro de um raio de 3.5 Å do anião, quantidade essa que rapidamente sobe para 6.5 (variando entre 5 e 9) após quebra das ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$. A completa libertação do anião é, porém, condicionada pela atracção electrostática ao catião. Na verdade, o par iónico existe como tal durante uns adicionais 358 ps após quebra das ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$, levando a que libertação absoluta do cloreto leve um total de 702 ps a completar-se.

No início da simulação, o catião K^+ encontra-se rodeado de um máximo de 4 moléculas de água num raio de 3.5 Å. Após a dissociação do par iónico, uma água adicional entra para a esfera de solvatação do catião, levando a que esta seja formada por uma média de 3.5 moléculas (variando entre 2 e 5) de solvente. Este número rapidamente sobe para 7 (variando entre 4 e 11) após libertação do catião.

O processo de libertação total dos iões cloreto e potássio pelo receptor leva apenas 1085 ps a completar-se, sendo os primeiros 702 ps gastos na dissociação do par iónico, e os restantes 383 ps na libertação do catião. Uma vez libertados os iões, o receptor rapidamente se dirige na direcção da interface, onde adopta uma disposição igual à descrita na simulação anterior (Figura VIII-8).

A comparação destes resultados com os apresentados na secção anterior (**1**(KCl) partindo de clorofórmio) verifica-se que a libertação do par iónico pelo receptor é mais rápida quando o complexo se encontra em fase aquosa. Esta constatação vai de encontro ao esperado, um vez que quando o complexo parte de clorofórmio, todas as moléculas deste solvente têm ainda de ser afastadas após a formação do cone de água perto da interface, o que naturalmente não acontece no caso oposto, onde o par está já em contacto parcial com moléculas de água. Em qualquer uma das situações, a libertação do anião Cl^- dá-se apenas quando este possui entre 3 e 5 moléculas de água

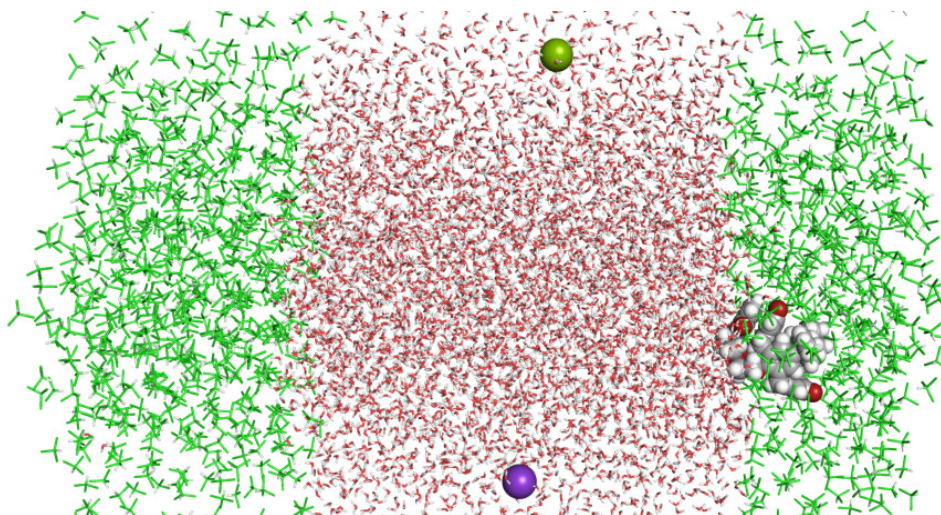


Figura VIII-8. Instantâneo do sistema bifásico após 10 ns de dinâmica molecular (10 ns após o instantâneo da Figura VIII-7). Neste caso, a libertação do par iónico dá-se em água, durante a migração do receptor para a interface. Note-se que a disposição final do receptor **1** na interface é semelhante à da Figura VIII-6.

na sua esfera de solvatação, ocorrendo a dissociação quando aquele número sobe para uma média de 6.5 águas (embora oscile entre 5 e 9). A influência das moléculas de água apresenta-se como o elemento responsável pela quebra das ligações de hidrogénio que mantêm o anião associado ao receptor, e pela dissociação do próprio par iónico. Também em ambas as situações, a libertação do catião K^+ ocorre quando em média estão 5 moléculas de água na sua esfera de solvatação. Por fim, o posicionamento adoptado pelo receptor após libertação dos iões é o mesmo em ambos os casos, indicando nitidamente a preferência deste para se localizar na interface, com a cavidade de ligação orientada para a fase aquosa, e preenchida por moléculas de água, e a parte hidrofóbica essencialmente na fase orgânica. Este conjunto de resultados sugere que o receptor **1** é efectivamente capaz de actuar como transportador de iões cloreto e potássio através da interface água/clorofórmio.

8.4.3 Simulações cv-SMD

Com o objectivo de avaliar o efeito do receptor **1** na migração clorofórmio→água do par iónico KCl, foram realizados dois conjuntos de simulações cv-SMD (cinco réplicas cada): um envolvendo apenas KCl e o outro envolvendo o complexo **1**(KCl). Desta forma é possível a comparação dos PMF respectivos, e a avaliação do efeito do receptor no perfil energético da migração de KCl. Como já foi referido, os eventos após dissociação do par iónico foram desprezados em ambos os conjuntos.

8.4.3.1 PMF de KCl livre

O perfil de energia livre (PMF) associado à migração não assistida clorofórmio→água do par iónico KCl isolado encontra-se representado na Figura VIII-9. Este é globalmente descrito por um aumento progressivo da energia livre entre $z = -20$ e $z \approx 7$ Å, seguido de um decaimento até $z \approx 19$ Å, após o qual se retoma um novo aumento da energia livre. Uma vez que o PMF foi reconstruído a partir de simulações em condições de não equilíbrio, isto é, em condições irreversíveis, este regista uma acumulação de entropia. Esta acumulação resulta do facto de não ter sido dado ao sistema tempo suficiente para que as moléculas de solvente se acomodem eficientemente em torno dos aniões, cujas posições se encontram continuamente a variar. Esta contribuição entrópica pode ser vista como a adição ao PMF de um termo do tipo $S(z) = z \cdot C(v)$, onde $C(v)$ é uma constante directamente proporcional à velocidade v com que o par iónico se encontra a ser puxado e z é a coordenada reaccional; note-se que $\lim_{v \rightarrow 0} C(v) = 0$, que corresponde às simulações serem realizadas em condições reversíveis^[39]. Mesmo assim, o resultado mais importante que se retira do PMF é a diferença na energia livre entre os extremos absolutos que se localizam em $z = 7$ e 19 Å, e que reflecte a barreira energética que deve ser suplantada pelo par iónico para migrar de água para clorofórmio. Como se pode verificar, $\Delta G = 9.76 \text{ kcal mol}^{-1}$ constitui uma enorme barreira energética para ser ultrapassada pelo par iónico não assistido. Consequentemente, a quantidade de iões Cl^- e K^+ que espontaneamente migrarão de água para clorofórmio na forma de par iónico, através da interface, será negligenciável.

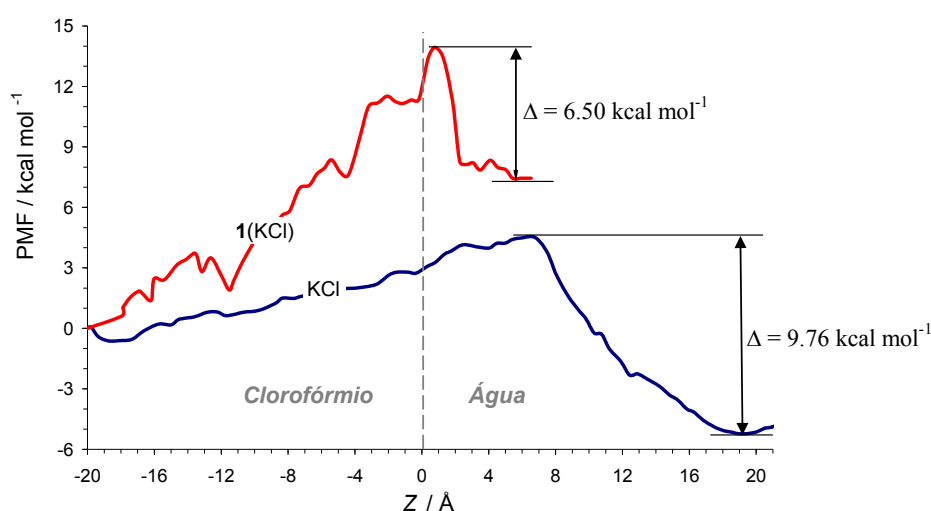


Figura VIII-9. Perfil da energia livre (PMF), em kcal mol^{-1} , associada à migração assistida e não assistida do par iónico KCl de clorofórmio para água, ao longo da coordenada reaccional z . As curvas após dissociação do par iónico não se encontram representadas.

8.4.3.2 Análise estrutural de KCl livre

Como já referido anteriormente, as simulações cv-SMD iniciaram-se com o par iónico inserido no centro da fase orgânica. Enquanto em clorofórmio, os iões mantêm-se em contacto como par iónico, favorecidos pela energia electrostática de atracção entre ambos, sendo as interacções estabelecidas com as moléculas de CHCl_3 negligenciáveis. À medida que o par iónico é puxado para a fase aquosa e forçado a atravessar a interface, esta sofre, em consequência do efeito de arrasto devido ao par, uma ligeira distorção que acaba com a formação de um *dedo* de moléculas de clorofórmio na fase aquosa. A existência deste *dedo* de clorofórmio inibe a completa solvatação do par iónico por moléculas de água até $z \approx 7 \text{ \AA}$, onde o contacto com a fase orgânica é por fim interrompido, e o par completamente rodeado por moléculas de água. A esfera de solvatação então formada em torno de KCl permite a estabilização parcial da energia electrostática do par iónico, resultando numa diminuição do PMF. A interacção directa com moléculas de água leva, por fim, à dissociação do par iónico em $z \approx 19 \text{ \AA}$, uma vez que a atracção electrostática entre ambos os iões é desfavorecida face às múltiplas ligações de hidrogénio estabelecidas com o solvente.

8.4.3.3 PMF de 1(KCl)

O PMF reconstruído a partir das cinco réplicas de cv-SMD relativas à migração do par iónico KCl, associado ao receptor **1**, encontra-se representado na Figura VIII-9. As características que imediatamente se destacam são a forma algo ruidosa da curva e o vale claramente definido entre $z = 2$ e 5 \AA .

O aspecto ruidoso da curva reflecte os reajustamentos ocasionais (e favoráveis) das moléculas de clorofórmio em redor de **1**(KCl), que momentaneamente empurram o complexo na direcção da interface. Estes *empurrões* levam a uma diminuição do trabalho efectuado pela força externa (uma vez que ambos actuam no mesmo sentido) e ao consequente decréscimo ligeiro do PMF. De forma análoga à migração não assistida do par iónico, a existência de uma penalização entrópica reflecte-se no crescimento lento e global do PMF desde $z = -20 \text{ \AA}$ até $z = 1 \text{ \AA}$, cuja origem está intimamente relacionada com a natureza não reversível das simulações SMD, como foi referido no ponto 8.4.3.1. Porém, neste caso regista-se uma acumulação entrópica mais significativa que no par iónico isolado, certamente devido ao maior volume ocupado pelo complexo **1**(KCl) que, naturalmente, produz uma maior perturbação ao ser arrastado em solução.

A súbita diminuição do PMF em $z \approx 1 \text{ \AA}$ relaciona-se inequivocamente com a libertação do par iónico pelo receptor, embora a dissociação daquele ocorra apenas em $z = 5.5 \text{ \AA}$. A barreira de

energia livre associada à migração assistida por **1** do par iónico KCl através da interface água-clorofórmio é de $6.50 \text{ kcal mol}^{-1}$. Repare-se que este valor é notoriamente inferior, em $3.26 \text{ kcal mol}^{-1}$, ao obtido para a migração não assistida do par iónico, sugerindo claramente que o receptor **1** assiste favoravelmente o processo de transporte de KCl.

8.4.3.4 Análise estrutural de **1**(KCl)

Enquanto em clorofórmio, ambos os iões Cl^- e K^+ encontram-se associados como par iónico no interior da cavidade de ligação do receptor **1**, estando o catião coordenado, em média, a cinco oxigénios (quatro da unidade calix[4]diquinona e um de um segmento poliéter) e o anião ligado por interações de hidrogénio aos protões amídicos da isoftalamida. Ainda em clorofórmio, a isoftalamida mantém-se disposta paralelamente a uma das quinonas do calixareno, mantendo definida a cavidade de ligação onde se localiza o par iónico. Uma vez que as simulações cv-SMD se dão no sentido clorofórmio→água, e tendo em conta que o ponto de aplicação da força externa (que move o complexo) é o catião, o efeito de arrastamento resultante leva a que os grupos *tert*-butil apontem no sentido oposto ao do movimento do complexo, enquanto que o par iónico encabeça o movimento.

Após contacto do complexo com a interface, a unidade isoftalamida entra momentaneamente na fase aquosa, enquanto o complexo roda de forma a deixar parte do par iónico exposto às moléculas de água da fase aquosa ($z = 0 \text{ \AA}$) e a parte hidrofóbica do receptor em clorofórmio. À medida que KCl continua a ser puxado ($0 < z < 1 \text{ \AA}$), regista-se um aumento súbito do PMF, em cerca de 3 kcal mol^{-1} , em resultado do trabalho extra efectuado pela força externa para suplantar as forças que mantêm o par iónico na cavidade de ligação do receptor. Assim que o par se liberta de **1** ($1 < z < 2 \text{ \AA}$), observa-se imediatamente a formação de uma esfera de solvatação de moléculas de água em torno de KCl, levando a uma diminuição acentuada e brusca do PMF em cerca de 6 kcal mol^{-1} . Por fim, a presença de moléculas de água em torno do par iónico causam a dissociação entropicamente favorável do par iónico em $z \approx 5.5 \text{ \AA}$.

Em oposição à migração não assistida de KCl, aqui a dissociação do par iónico acontece próxima da interface ($z \approx 5.5 \text{ \AA}$ contra $z \approx 19 \text{ \AA}$). Tal poder-se-á dever ao facto de o catião estar a ser puxado de dentro da cavidade de ligação do receptor enquanto o anião está ainda associado aos protões amídicos da isoftalamida, deixando o par imediatamente exposto a moléculas de água ao longo do eixo $\text{K}^+ \cdots \text{Cl}^-$.

8.5 Conclusão

Os resultados acima apresentados mostram que o receptor **1** é capaz de actuar como mediador na transferência de iões Cl^- e K^+ de água para clorofórmio, através da interface líquido-líquido. As simulações de dinâmica molecular convencional mostraram que o receptor livre se localiza preferencialmente na interface, com a cavidade de ligação direccionada para a fase aquosa e em condições de capturar os dois iões na forma de par iónico. Enquanto livre, esta cavidade tem ainda a capacidade de acomodar entre uma e duas moléculas de água através da formação de várias ligações de hidrogénio, revelando assim o seu carácter hidrofílico.

As simulações cv-SMD revelaram que a migração não assistida do par iónico KCl é impedida pela existência de uma barreira de energia livre de *Gibbs* de $9.76 \text{ kcal mol}^{-1}$. Trata-se de uma barreira que impede a migração espontânea do par, e que se traduz na inexistência de iões cloreto e potássio em clorofórmio. Em contraste, a migração assistida do par iónico pelo receptor **1** diminui consideravelmente a altura dessa mesma barreira para $6.50 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esta diminuição traduz-se numa maior concentração de iões cloreto e potássio na fase orgânica do sistema bifásico.

Os resultados globais sugerem que, tal como previsto inicialmente, o receptor **1** possui as características necessárias para actuar como transportador de iões Cl^- e K^+ de água para clorofórmio, na forma de par iónico.

8.6 Referências

- [1] P. W. Atkins, J. De Paula, *Atkins' Physical chemistry*, 7th Edition, Oxford University Press, Oxford, **2002**.
- [2] Y. Marcus, *Pure and Applied Chemistry* **1985**, 57, 1103.
- [3] Y. Marcus, *Pure and Applied Chemistry* **1985**, 57, 1129.
- [4] Y. Marcus, *Pure and Applied Chemistry* **1986**, 58, 1721.
- [5] Y. Marcus, *Pure and Applied Chemistry* **1990**, 62, 899.
- [6] J. L. Atwood, J. W. Steed, *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, M. Dekker, Taylor & Francis, New York, **2004**.
- [7] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular chemistry of anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [8] D. J. Cram, *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1986**, 25, 1039.
- [9] J.-M. Lehn, *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [10] J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho, *Anion receptor chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2006**.
- [11] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, John Wiley, Chichester, England, **2007**.
- [12] N. Sieffert, A. Chaumont, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry C* **2009**, 113, 10610.
- [13] N. Sieffert, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry C* **2008**, 112, 14891.
- [14] G. Chevrot, R. Schurhammer, G. Wipff, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, 9, 5928.
- [15] N. Sieffert, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry B* **2007**, 111, 4951.
- [16] G. Chevrot, R. Schurhammer, G. Wipff, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2006**, 8, 4166.
- [17] N. Sieffert, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, 110, 13076.
- [18] N. Sieffert, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, 110, 4125.
- [19] B. Coupez, G. Wipff, *Comptes Rendus Chimie* **2004**, 7, 1153.
- [20] B. Schnell, R. Schurhammer, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry B* **2004**, 108, 2285.
- [21] P. Vayssiere, G. Wipff, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2003**, 5, 127.
- [22] A. Chaumont, G. Wipff, *Journal of Computational Chemistry* **2002**, 23, 1532.
- [23] L. Troxler, M. Baaden, V. Bohmer, G. Wipff, *Supramolecular Chemistry* **2000**, 12, 27.
- [24] F. Berny, R. Schurhammer, G. Wipff, *Inorganica Chimica Acta* **2000**, 300, 384.

- [25] F. Berny, N. Muzet, R. Schurhammer, L. Troxler, G. Wipff, *Current Challenges on Large Supramolecular Assemblies* **1999**, 519, 221.
- [26] A. Varnek, G. Wipff, *Solvent Extraction and Ion Exchange* **1999**, 17, 1493.
- [27] M. Lauterbach, E. Engler, N. Muzet, L. Troxler, G. Wipff, *Journal of Physical Chemistry B* **1998**, 102, 245.
- [28] A. Varnek, L. Troxler, G. Wipff, *Chemistry-a European Journal* **1997**, 3, 552.
- [29] M. Lauterbach, G. Wipff, *Physical Supramolecular Chemistry* **1996**, 485, 65.
- [30] G. Wipff, E. Engler, P. Guilbaud, M. Lauterbach, L. Troxler, A. Varnek, *New Journal of Chemistry* **1996**, 20, 403.
- [31] C. Chipot, A. Pohorille, *Free energy calculations: theory and applications in chemistry and biology*, Springer, Berlin, **2007**.
- [32] M. O. Jensen, S. Park, E. Tajkhorshid, K. Schulten, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, 99, 6731.
- [33] C. Jarzynski, *Computational Methods for Macromolecules: Challenges and Applications* **2002**, 24, 287.
- [34] C. Jarzynski, *Acta Physica Polonica B* **1998**, 29, 1609.
- [35] C. Jarzynski, *Physical Review E* **1997**, 56, 5018.
- [36] C. Jarzynski, *Physical Review Letters* **1997**, 78, 2690.
- [37] G. Hummer, A. Szabo, *Biophysical Journal* **2003**, 85, 5.
- [38] G. Hummer, A. Szabo, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, 98, 3658.
- [39] S. Park, F. Khalili-Araghi, E. Tajkhorshid, K. Schulten, *Journal of Chemical Physics* **2003**, 119, 3559.
- [40] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. C. III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, University of California, San Francisco, USA, **2008**.
- [41] N. A. Baker, D. Sept, S. Joseph, M. J. Holst, J. A. McCammon, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2001**, 98, 10037.
- [42] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1993**, 97, 10269.
- [43] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. Kollman, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, 115, 9620.

- [44] J. M. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *Journal of Computational Chemistry* **2004**, 25, 1157.
- [45] J. R. Blas, M. Marquez, J. L. Sessler, F. J. Luque, M. Orozco, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 12796.
- [46] J. Aqvist, *Journal of Physical Chemistry* **1990**, 94, 8021.
- [47] W. L. Jorgensen, J. D. Madura, *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105, 1407.
- [48] T. Fox, B. E. Thomas, M. McCarrick, P. A. Kollman, *Journal of Physical Chemistry* **1996**, 100, 10779.
- [49] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *Journal of Computational Physics* **1977**, 23, 327.
- [50] T. Darden, D. York, L. Pedersen, *Journal of Chemical Physics* **1993**, 98, 10089.
- [51] H. Y. Erbil, *Surface chemistry of solid and liquid interfaces*, Blackwell, Oxford, **2006**.
- [52] A. W. Adamson, A. P. Gast, *Physical chemistry of surfaces*, 6th Edition, Wiley, New York, **1997**.

9 Conclusão

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese foram aplicados métodos de mecânica e dinâmica molecular, acoplados a modelos de mecânica estatística, ao estudo de sistemas supramoleculares envolvendo associações entre receptores sintéticos e aniões e pares iônicos. Os receptores estudados contemplaram estruturas mecanicamente entrelaçadas do tipo [2]catenano, pseudorotaxano e [2]rotaxano, assim como estruturas baseadas em calix[4]diquinona.

Face aos resultados apresentados, conclui-se que a aplicação de métodos de mecânica e dinâmica molecular ao estudo deste tipo de sistemas constitui uma ferramenta valiosa para a compreensão dos fenômenos de reconhecimento receptor-substrato ao nível atômico. Em simultâneo, estas metodologias permitem prever afinidades e selectividades de receptores sintéticos para com diversos substratos iônicos, assim como o próprio cálculo de energias livres de associação, absolutas e relativas. Na maioria dos casos, as propriedades computadas para os diversos sistemas apresentados foram corroboradas pelos dados experimentais determinados, e em alguns casos, depois dos estudos computacionais apresentados. Porém, em algumas, mas poucas situações, verificou-se que os modelos utilizados não permitiram calcular energias livres de associação em concordância quantitativa com as análogas experimentais, embora os valores estimados tenham estado em acordo qualitativo. Note-se que estas situações reflectem a menor qualidade dos modelos utilizados (parâmetros, funcional de potencial) que são passíveis de serem melhorados no futuro. Mesmo assim, a utilização de metodologias e modelos existentes na literatura, e amplamente acessíveis à comunidade científica, permitem já a eficiente modelação molecular de sistemas supramoleculares sem necessidade de extensa parametrização, devendo, inclusivamente, fazer parte dos protocolos de investigação em química e bioquímica.

